

DIAGNOSTIK UND VERLAUF

VON PNEUMONIEN

BEI 214 KINDERN MIT LEUKÄMIE

(Universitätskinderklinik München, 1970 bis 1981)

INGRID MACKOWIAK

1986

*Dr. Ingrid
Mackowiak
München*



Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. B.-H. Hadorn

Diagnostik und Verlauf
von Pneumonien
bei 214 Kindern mit Leukämie
(Universitätskinderklinik München,
1970 bis 1981)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ingrid Mackowiak
aus
Hamburg
Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Berichterstatter: Prof. Dr. B. H. Belohradsky
Mitberichterstatter: Prof. Dr. B.-H. Hadorn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1986

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554815_0074

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	9
2. UNTERSUCHUNGEN	11
2.1. Patienten, allgemeine Daten	11
2.2. Klinische, hämatologische und mikrobiologische Daten bei Patienten mit Bronchitiden und Pneumonien	13
3. ERGEBNISSE	
3.1. Bronchitis bei Kindern mit Leukämie	29
3.1.1. Häufigkeit	29
3.1.2. Zeitliche Verteilung	30
3.1.2.1. Verteilung im Beobachtungszeitraum	30
3.1.2.2. Jahreszeitliche Verteilung	31
3.1.3. Diagnostik, Therapie, Verlauf	32
3.1.3.1. Diagnostik	33
3.1.3.2. Therapie	33
3.1.3.3. Verlauf	34
3.1.4. Zusammenfassung	35
3.2. Pneumonie bei Kindern mit Leukämie	35
3.2.1. Häufigkeit	35
3.2.2. Zeitliche Verteilung	36
3.2.2.1. Zeitliche Verteilung im Beobachtungszeitraum	36

	Seite
3.2.2.2. Jahreszeitliche Verteilung	37
3.2.3. Diagnostik	38
3.2.3.1. Klinische Diagnostik	38
3.2.3.2. Röntgendiagnostik	39
3.2.3.3. Erregerdiagnostik	39
3.2.4. Therapie	42
3.2.5. Krankheitsverlauf	46
3.2.5.1. Pneumonien, die aus Bronchitiden entstanden	47
3.2.5.2. Lungeninfektionen, die als Kranken- hausinfektionen auftraten	48
3.2.5.3. Pneumonien, die geheilt werden konnten	49
3.2.5.4. Pneumonien, die zum Tode des Patienten führten	50
3.3. Gehäuft auftretende Lungeninfektionen bei einzelnen Patienten	55
3.4. Abhängigkeit der Anfälligkeit für Lun- geninfektionen von der prophylakti- schen Schädelbestrahlung	56
 4. DISKUSSION	 59
4.1. Häufigkeit von Pneumonien bei Kindern mit Leukämie	59
4.2. Jahreszeitliche Verteilung der Pneu- monien	59
4.3. Diagnostik	60
4.3.1. Klinische Diagnostik	60
4.3.2. Röntgendiagnostik	61
4.3.3. Erregerdiagnostik	61
4.4. Therapie	64
4.5. Krankheitsverlauf	66
4.6. Gehäuft auftretende Pneumonien und Bronchitiden	68

Seite

4.7. Prophylaktische Schädelbestrahlung und Infektionshäufigkeit	68
4.8. Möglichkeiten und Vorschläge für eine verbesserte Diagnostik	69
4.9. Möglichkeiten und Vorschläge für eine verbesserte Prophylaxe	75
5. ZUSAMMENFASSUNG	81
6. LITERATURVERZEICHNIS	85

Danksagung

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Die Tatsache, daß Patienten mit malignen Erkrankungen besonders anfällig für Infektionen jeder Art sind, ist allgemein bekannt (6, 11, 27, 28). Die Pneumonie gehört zu den an erster Stelle zu nennenden Gründen für den Tod von Patienten mit Leukämie, besonders auch bei Kindern (30, 37, 54). Für die erhöhte Infektionsanfälligkeit, die mit Leukämie einhergeht, sind verschiedene Tatsachen verantwortlich zu machen. Einerseits liegt ein geschwächter Allgemeinzustand auch in bezug auf die zelluläre Immunität, die Antikörpersynthese und die Funktion des reticuloendothelialen Systems vor. Andererseits führen Bestrahlungen und Chemotherapie zu einer Verschlechterung der Immunitätslage (11).

Diagnose und Therapie sind bei abwehrschwachen Patienten besonders problematisch. Nach klinischen Erfahrungen weisen hier pulmonale und andere Infektionen ganz spezielle Eigenschaften auf. Unter anderem gehören das ungewöhnliche Erregerspektrum, die häufig rasche Ausbreitung, die erhöhte Rezidiv- und Komplikationsrate und besonders der atypische klinische Verlauf dazu.

Auf der Basis dieser Überlegungen werden im folgenden die an der Universitätskinderklinik München vorliegenden Daten über Kinder mit Leukämie ausgewertet. Hierbei wird besonderer Wert auf Hinweise gelegt, die sich auf pulmonale Infektionen, speziell Pneumonien, beziehen. Die jeweils gewählte Form von Diagnose und Behandlung wird in

Korrelation zu ihrem Erfolg betrachtet.

Die so gewonnen Erkenntnisse bilden im Lichte der Literatur die Grundlage für allgemeine Überlegungen zu Möglichkeiten und Fortschritten auf den Gebieten Prophylaxe, Diagnose und Therapie.

Publikationen, die erfolgversprechende Maßnahmen der Prophylaxe, der Diagnose und der Therapie beschreiben, sind zahlreich. In den meisten Fällen beziehen sie sich aber auf Einzelaspekte, beziehungsweise auf spezielle Varianten der Krankheit. Anregung zu sein, für ihre Zusammenfassung und Bewertung, ihre umfassende Kenntnis und damit für Verbesserungen in den Bereichen Prophylaxe, Diagnose und Therapie, ist Ziel dieser Arbeit.

2. UNTERSUCHUNGEN

2.1. Patienten, allgemeine Daten

Die in der Universitätskinderklinik München verfügbaren Daten von 214 Kindern mit Leukämie sollen im Hinblick auf Bronchitiden und Pneumonien analysiert werden. Diese Daten stammen in 189 Fällen aus den Akten der hämatologisch-onkologischen Abteilung und aus dem allgemeinen Klinikarchiv. In 25 Fällen waren nur die Akten der hämatologisch-onkologischen Abteilung verfügbar.

Während des Untersuchungszeitraumes 1970 bis 1982 wurden alle 214 Patienten in der Universitätskinderklinik München ambulant oder stationär betreut. In dieser Zeit traten 57 Bronchitiden und 75 Pneumonien auf.

Im November 1981 lebten noch 75 dieser Patienten. Sie waren zwischen Dezember 1957 und Mai 1979 geboren. 139 Patienten hingegen (geboren zwischen Oktober 1956 und November 1979) starben bereits zwischen November 1969 und August 1981.

Bei den noch lebenden Kindern wurde die erste Leukämie im März 1965 diagnostiziert, die letzte im Juli 1981. Für die Verstorbenen erstreckt sich der gleiche Zeitraum vom August 1965 bis zum November 1979.

Die Geschlechtsverteilung ist unauffällig. Bei 100 Mädchen

wurden 23 Bronchitiden und 38 Pneumonien beobachtet, bei 114 Knaben waren es 34 Bronchitiden und 37 Pneumonien. Vor November 1981 sind 63 Mädchen und 76 Knaben gestorben (s. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Zahl und tödlicher Ausgang von unteren Luftwegsinfektionen bei 214 Kindern mit Leukämie unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung

(n) = Anzahl

w = weiblich

m = männlich

	(n) gesamt	w	m
Gesamtpatientenzahl	214	100	114
Bronchitiden	57	23	34
Pneumonien	75	38	37
Todesfälle vor 11/81	139	63	76

Alle 214 Kinder litten an akuter oder chronischer Leukämie. Es handelte sich entweder um akute lymphatische Leukämie, um chronisch myeloische Leukämie oder um akute undifferenzierte Leukämie sowie um akute Myeloblastenleukämie (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

Differenzierung der Leukämieformen nach akuter lymphatischer Leukämie (ALL), akuter Myeloblastenleukämie (AML), chronisch myeloischer Leukämie (CML) und akuter undifferenzierter Leukämie (AUL) bei 214 Kindern

Diagnose	Anzahl der Patienten
ALL	182
AML	20
CML	8
AUL	4

2.2. Klinische, hämatologische und mikrobiologische Daten bei Patienten mit Bronchitiden und Pneumonien

In den folgenden Tabellen (Tabelle 3 und Tabelle 4) werden alle Fälle von Bronchitis beziehungsweise Pneumonie einzeln dargestellt. Dabei wird nicht berücksichtigt, ob ein Patient im Zuge seines Krankheitsverlaufs an mehreren Infektionen der unteren Luftwege nacheinander erkrankte.

Tabelle 3.

Diagnosezeitpunkt der Leukämie und der Bronchitis, klinische und röntgenologische Daten, prophylaktische Schädelbestrahlung, Therapie und Geschlechtsverteilung in 57 Fällen bei ambulant oder stationär betreuten Kindern mit Leukämie

Mon. = Monat
 ZNS = Zentralnervensystem
 + = ZNS-Bestrahlung
 a = ambulante Behandlung wegen Bronchitis
 s = stationärer Klinikaufenthalt wegen Bronchitis
 m = männlich
 w = weiblich
 k. A. = keine Angaben
 RG = Rasselgeräusche
 Temp. = Körpertemperatur in Grad Celsius

Fall- Geschlecht Diagnose Bronchitis a/s Klinik
Nr. Mon./Jahr Mon./Jahr

1	m	ALL	6/72	2/76	a	k. A.
2	m	ALL	10/76	3/78	a	k. A.
3	m	ALL	10/76	6/78	a	k. A.
4	m	ALL	12/76	2/77	a	k. A.
5	m	AUL	12/76	3/77	a	k. A.
6	w	ALL*	2/74	10/74	s	k. A.
7	m	ALL	11/74	8/76	a	k. A.
8	m	AUL	1/75	2/78	a	k. A.
9	m	ALL	12/76	4/77	a	k. A.
10	m	ALL	4/76	2/78	a	k. A.
11	w	ALL	3/77	2/78	a	k. A.
12	w	ALL	9/80	11/80	s	k. A.
13	m	ALL	4/79	10/80	a	k. A.
14	w	ALL	9/78	10/79	a	k. A.
15	w	ALL	9/78	3/80	a	k. A.
16	w	ALL	9/74	3/76	a	k. A.
17	w	ALL	3/71	3/71	s	k. A.
18	m	ALL	11/72	1/74	a	Husten, bron- chitische RG
19	m	ALL	3/73	9/73	a	k. A.
20	m	ALL	3/73	6/75	a	Husten, RG, Giemen
21	w	ALL	11/72	8/74	a	Husten
22	w	ALL	11/72	1/75	a	Schnupfen, Gie- men
23.	m	ALL	9/70	7/71	a	Giemen, Brummen
24	w	ALL	7/72	7/73	a	k. A.
25	w	ALL	1/76	4/76	a	Husten
26	m	AML	4/72	11/72	s	k. A.
27	w	ALL	/71	12/75	a	Husten
28	w	ALL	/71	3/76	a	Husten
29	w	ALL	/71	4/76	a	Husten
30	m	ALL	11/73	12/74	a	k. A.
31	m	ALL	3/74	6/76	a	Tachypnoe, RG

Temp. in °C	Röntgen- diagnostik	ZNS	Therapie
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.	ja	+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.	ja	+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.			k. A.
38,0	ja	+	Bactrim
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	Bactrim
k. A.		+	Bactrim
k. A.		+	k. A.
k. A.	ja	+	k. A.
Fieber		+	k. A.
k. A.	ja		k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.		+	Clindamycin
38,8		+	k. A.

Fortsetzung Tabelle 3.

Fall- Nr.	Geschlecht	Diagnose Mon./Jahr	Mon./Jahr	Bronchitis Mon./Jahr	a/s	Klinik
32	m	ALL	7/72	9/72	a	k. A.
33	w	ALL	7/75	4/76	a	k. A.
34	m	ALL	1/71	11/72	s	Giemen, Brummen
35	m	ALL	1/71	9/73	a	Husten, Giemen, Brummen
36	m	ALL	1/71	9/75	a	k. A.
37	m	ALL	1/71	6/76	a	Husten
38	m	ALL	1/71	1/71	a	Husten
39	m	ALL	1/71	2/71	a	Husten
40	m	ALL	1/71	10/76	a	k. A.
41	m	ALL	11/70	6/74	a	k. A.
42	m	ALL	11/70	4/76	a	k. A.
43	w	ALL	1/75	4/76	a	Husten, Giemen, Brummen
44	w	ALL	11/71	11/77	s	k. A.
45	w	AML	1/77	3/77	s	k. A.
46	m	ALL	9/73	4/76	a	k. A.
47	m	ALL	9/70	1/71	a	k. A.
48	w	AML	1/77	2/77	s	k. A.
49	w	AML	1/77	4/77	s	Grippe
50	w	ALL	4/69	4/75	a	k. A.
51	w	CML	8/75	3/76	a	k. A.
52	w	ALL	3/69	3/71	a	k. A.
53	m	AML	9/73	2/74	a	k. A.
54	m	ALL	2/74	7/74	a	schleimiger Husten, RG
55	m	ALL	8/68	3/70	a	Husten
56	w	ALL	7/72	3/74	a	Husten, Giemen, Brummen, RG
57	w	ALL	7/74	10/75	a	Husten, Brummen

Temp. in °C	Röntgen- diagnostik	ZNS	Therapie
38,4			k. A.
37,0		+	Bactrim
k. A.	ja	+	Bactrim
37,7		+	k. A.
k. A.		+	Bactrim
k. A.		+	Bactrim, Moronal
k. A.		+	Vibramycin
k. A.		+	Moronal
37,9		+	Bactrim
k. A.			Vibramycin
k. A.			Binotal, Codipront, Gelonida
38,2		+	Bactrim
Fieber			Bactrim
38,0	ja		Bactrim
k. A.		+	k. A.
37,0		+	k. A.
40,2			k. A.
40,0	ja		k. A.
k. A.		+	k. A.
k. A.			k. A.
Fieber		+	k. A.
37,4		+	Bactrim, Otrilon
k. A.	ja	+	Bactrim
39,0			Paruxin
38,0		+	Vibramycin, Codipront
k. A.		+	k. A.

In der Tabelle 4 wurden unter der Rubrik "Bemerkung" wissenswerte Einzelheiten zur Diagnostik und zur Todesursache in bezug auf die 75 Fälle von Pneumonie bei den 214 Kindern mit Leukämie festgehalten.

Tabelle 4.

Diagnosezeitpunkt der Leukämie und der Pneumonie, klinische und röntgenologische Daten, prophylaktische Schädelbestrahlung, Therapie und Geschlechtsverteilung in 75 Fällen bei ambulant oder stationär betreuten Kindern mit Leukämie

Mon.	= Monat
ZNS	= Zentralnervensystem
+	= ZNS-Bestrahlung
a	= ambulante Betreuung wegen Pneumonie
s	= stationärer Klinikaufenthalt wegen Pneumonie
Temp.	= Körpertemperatur in Grad Celsius
RöD +	= Röntgenthoraxaufnahme zur Diagnostik durchgeführt
RöK +	= Röntgenthoraxaufnahme zur Kontrolle durchgeführt
G.	= Geschlecht
m	= männlich
w	= weiblich
RG	= Rasselgeräusche
Af.	= Atemfrequenz
AG	= Atemgeräusche
F.	= Fieber
Pn. carinii	= Pneumocystis carinii
Klebsiella pn.	= Klebsiella pneumoniae
k. A.	= keine Angaben

Fall- Nr.	G.	Diagnose Mon./Jahr	Pneumonie Mon./Jahr	n/s Klinik	Temp. in °C
1	m	ALL 4/76	8/76	s Husten	39,4
2	w	ALL 3/77	2/78	s Husten, RG, Tachypnoe	38,8
3	w	ALL 5/73	7/75	s k. A.	
4	w	ALL 9/80	12/80	s Husten, RG	40,5
5	w	ALL 4/76	8/76	s k. A.	38,0
6	m	ALL 9/80	12/80	s Husten, RG	F.
7	w	ALL 6/67	11/75	s Dyspnoe, RG	40,0
8	w	ALL 6/67	2/76	s Husten, RG	k. A.
9	m	ALL 4/79	9/81	s Husten	F.
10	w	ALL 8/72	7/73	s feuchter Husten, AG	F.
11	w	ALL 9/78	12/80	Husten, Giemen, Brummen, RG	k. A.
12	m	ALL 4/79	1/81	s Tachypnoe, RG	k. A.
13	w	ALL 9/74	3/75	s Husten, RG	39,3
14	w	ALL 5/72	6/73		
15	w	ALL 12/77	7/78	s pneumonische Geräusche	40,0
16	w	ALL 11/80	9/81	s Brummen, AG	40,0
17	m	ALL 3/81	3/81	s Husten, RG	40,0
18	m	ALL 4/80	12/80	s RG	F.
19	w	ALL 9/75	5/78	s k. A.	k. A.
20	w	ALL 9/75	6/78	s k. A.	39,0
21	w	ALL 9/75	10/78	s Tachypnoe	38,7

RÖD RÖK ZNS Therapie

Bemerkung

+	+	+	Bactrim, Lonidine, Ceporex, Paracodin	
+	+	+	Bactrim, Moronal, Codipront, Ceporexin, Novalgin, Benuron, Truxalettensaft	
		+	k. A.	
+	+	+	Amphomoronal, Bisolvon	Blutkultur negativ
+		+	k. A.	
+		+	Bactrim, Ceporexin, Codeinphosphat	Tine-Test negativ
		+	Bactrim, Oracef	Bronchialspülung negativ
+		+	k. A.	
+		+	k. A.	
+		+	Oracef, Bactrim	
+	+	+	Antibiotika	
+		+	k. A.	
+		+	Bactrim	
		+	k. A.	
+	+	+	Mandokef, Colistin Nystatin, Benuron	
+		+	k. A.	
+	+	+	Bactrim, Nystatin, Novalgin, Codipront	
+	+	+	Clamoxyl, Benuron, Codeinphosphat	
+		+	Bactrim, Colistin	Blutkultur: Klebsiell- la pn., gram-neg. Keime (undiff.)
+	+	+	Bactrim, Colistin, Nystatin, Ampho- moronal, Mandokef	
+		+	k. A.	

Fortsetzung Tabelle 4.

Fall- Nr.	G.	Diagnose Mon./Jahr	Pneumonie Mon./Jahr	a/s	Klinik	Temp. in °C
22	w	ALL 9/74	6/77	n	Husten, RG, Giemen	k. A.
23	w	ALL 3/71	6/71	k.A.	k. A.	k. A.
24	m	ALL 11/72	6/74	k.A.	k. A.	k. A.
25	m	ALL 3/73	5/73	s	Dyspnoe, Rasseln	39,6
26	w	ALL 11/72	3/75	s	Husten, Halsschmerzen	40,0
27	w	ALL 11/72	6/76	s	k. A.	k. A.
28	w	ALL 11/72	3/76	s	RG, AG	F.
29	m	ALL 9/70	11/70	s	Husten	k. A.
30	w	ALL 7/72	10/72	a	k. A.	k. A.
31	w	ALL 1/76	4/76	s	Husten, Ar.: 50/min	39,0
32	m	AML 4/72	7/72	s	k. A.	39,0
33	m	AML 4/72	2/73	s	k. A.	39,6
34	w	ALL /71	10/75	s	Atemnot, Af.: 80/min	39,0
35	m	ALL 11/73	8/75	a	k. A.	40,0
36	m	ALL 3/74	3/77	s	k. A.	38,1
37	m	ALL 7/72	10/72	a	k. A.	37,5
38	w	ALL 7/75	5/78	s	k. A.	39,3
39	m	ALL 1/71	1/76	a	k. A.	k. A.
40	m	ALL 11/70	6/71	s	k. A.	40,2
41	m	ALL 11/70	7/75	a	Husten, RG	38,0
42	w	ALL 1/75	8/76	s	Atem- insuffizienz	F.

RÖD RÖK ZNS Therapie

Bemerkung

+	+	Antibiotika, Intraglobin	Pneumonie bei Varicelleninfektion
		k. A.	Pneumonie ist Mittodesursache
	+	k. A.	
+	+	Bactrim, Cefalotin Refobacin	Lungenpunktion negativ
+	+	Oracef, Cefalotin, Tobramycin	
+	+	Bactrim, Moronal	
+	+	Oracef, Cefalotin, Moronal, Tobramycin	Blutkultur negativ
	+	Vibramycin	
+	+	Päidithrocin	
+	+	Bactrim, Cefalotin, Moronal, Lonidine, Tobramycin	Bronchialspülung: Pn. carinii, Enterobakter, Klebsiella pn.
		Oracef	
		k. A.	Pneumonie ist Mittodesursache
+	+	Bactrim, Lonidine, Bisolvon	Bronchialspülung: Pn. carinii
+	+	Bactrim	
	+	Oracef, Refobacin	
+		Totocillin	
+	+	Bactrim, Immun- globulin	
+	+	Vibramycin	
+		Refobacin, Cefalotin Anabactyl	
+	+	Binotal	
+	+	Bisolvon	Varicellenpneumonie ist Mittodesursache

Fortsetzung Tabelle 4.

Fall- Nr.	G.	Diagnose Mon./Jahr	Pneumonie Mon./Jahr	n/s Klinik	Temp. in °C
43	w	ALL 11/77	11/77	s Atem insuffizienz	39,0
44	m	ALL 5/72	8/73	s k. A.	k. A.
45	m	ALL 8/79	11/80	s k. A.	39,0
46	m	AML 7/75	11/75	s k. A.	40,0
47	w	ALL 10/77	4/78	s Husten	40,0
48	m	ALL 4/72	8/73	s Husten, RG	F.
49	m	ALL 7/75	10/76	s Atem- insuffizienz	k. A.
50	m	ALL 8/73	4/74	s Husten, Dyspnoe, Af.: 42/min	41,0
51	w	ALL 7/73	1/74	s k. A.	k. A.
52	w	ALL 10/74	9/75	s Brummen, RG, Giemen	k. A.
53	w	ALL 11/71	5/72	s k. A.	k. A.
54	m	ALL 3/77	6/79	s k. A.	k. A.
55	m	ALL 8/72	3/73	s k. A.	41,0
56	m	ALL 12/70	7/71	s Brummen, RG	k. A.
57	w	ALL 1/74	5/74	s Husten, RG	F.
58	m	ALL 3/76	5/76	s k. A.	40,3

RÖD RÖK ZNS Therapie

Bemerkung

+				Cefamandol	Pneumonie ist Mit- todesursache Pleurapunktat: St.aureus, Candida albicans Blutkultur: Candida albicans
				k. A.	
+				Bactrim, Colistin, Mandokef, Ceporexin	Pneumonie ist Mit- todesursache
				Tobramycin, Cefalotin	Pneumonie ist Mit- todesursache
+				Mandokef, Moronal, Sisumycin, Penicillin G, Chloramphenicol	Blutkulturen: Pneumokokken, gram-negative Keime, Pneumonie ist Mit- todesursache
+				Bactrim, Albiotic	
+				Bactrim, Isonidine	Pneumonie ist Mit- todesursache, Bronchialspülung: Pn. carinii
				Bactrim	Pneumonie ist Mit- todesursache
+ + +				k. A.	Blutkultur: Pneumokokken
+				Bactrim, Chlor- amphenicol	Pneumonie ist Mit- todesursache
+				k. A.	Pneumonie ist Mit- todesursache
				k. A.	Pneumonie ist Mit- todesursache
				Refobacin, Paraxin, Anabactyl	Pneumonie ist Mit- todesursache
+				Vibramycin	
+				Bactrim	
+ + +				Bactrim, Cloopsonin	Bronchialspülung: Pn. carinii

Fortsetzung Tabelle 4.

Fall- Nr.	G.	Diagnose Mon./Jahr	Pneumonie Mon./Jahr	a/s	Klinik	Temp. in °C
59	m	ALL 2/76	4/76	s	Af.: 60/min	39,0
60	w	ALL 8/72	12/73	s	k. A.	k. A.
61	w	ALL 7/73	12/73	s	Af.: 76/min	k. A.
62	m	ALL 11/71	8/73	s	Tachypnoe, Nasenflügeln, Husten, Brummen	F.
63	m	CML 11/76	1/77	s	Tachypnoe, Cyanose	40,0
64	m	ALL 1/75	11/75	s	Husten, RG, Nasenflügeln	40,0
65	w	ALL 5/76	7/76	s	k. A.	39,0
66	m	ALL 8/76	1/78	s	k. A.	k. A.
67	w	ALL 1/71	12/73	a	Husten	F.
68	m	ALL 11/70	5/71	s	RG, Af.: 60-70/min	38,3
69	w	ALL 8/69	1/70	a	k. A.	k. A.
70	w	ALL 7/71	5/73	s	Af.: 80/min, Cyanose	k. A.
71	w	ALL 11/74	11/74	s	k. A.	39,0
72	m	ALL 3/73	12/73	s	Husten, RG, Tachypnoe	k. A.
73	m	ALL 12/79	7/80	s	Dyspnoe, RG	40,5
74	w	ALL 6/72	11/73	s	Nasenflügeln	38,0
75	m	ALL 3/74	7/76	a	k. A.	k. A.

RöD RöK ZNS Therapie				Bemerkung
+	+	+	k. A.	Pneumonie ist Mit- todesursache, Bronchialspülung negativ
+			Amphotericin B	Pneumonie ist Mit- todesursache, Soorpneumonie
+		+	Bactrim	Pneumonie ist Mit- todesursache
+	+	+	Totocillin	
+	+		Tobramycin, Cefalotin, Oracef	Bronchialspülung negativ
+		+	Tobramycin, Cefalotin	Pneumonie ist Mit- todesursache
+	+	+	Bactrim, Oracef	
		+	k. A.	Pneumonie ist Mit- todesursache
		+	Codipront	Pneumonie ist Mit- todesursache
+			Vibramycin, Refobacin, Anabactyl	Pneumonie ist Mit- todesursache, Masernpneumonie
			k. A.	
+	+		Bactrim, Lunacor	Lungenpunktion negativ
+		+	Oracef, Totocillin	
		+	Bactrim, Cefalotin Refobacin	Pneumonie ist Mit- todesursache, Lungenbiopsie: Fn. carinii
			Tobramycin, Colistin, Nystatin, Penicillin, Claforan	Pneumonie ist Mit- todesursache, Blutkultur: Streptokokken, Pneumokokken
			k. A.	Pneumonie ist Mit- todesursache
+		+	Bactrim	

3. ERGEBNISSE

3.1. Bronchitis bei Kindern mit Leukämie

Im folgenden findet sich die Auswertung der in Tabelle 3 aufgeführten Daten über 57 Fälle von Bronchitis bei 214 Kindern mit Leukämie hinsichtlich Häufigkeit, zeitlicher Verteilung, Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf.

3.1.1. Häufigkeit

In den Daten, die dieser Analyse zugrunde liegen, wurden bei 214 Patienten 57 Erkrankungen, die man als 'Bronchitis' zusammenfassen kann, registriert. Man kann davon ausgehen, daß zusätzlich eine Anzahl von Bronchitiden nicht als solche dokumentiert wurde oder nicht dokumentiert werden konnte. Die Kinder befanden sich nämlich meistens in ambulanter Betreuung, wodurch sich eine ständige medizinische Überwachung ausschloß.

Eine Aufschlüsselung nach den verschiedenen Leukämieformen ergibt folgendes Bild: 49 der Bronchitiden traten bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), 5 bei Kindern mit akuter Myeloblastenleukämie (AML) und 2 bei Kindern mit akuter undifferenzierter Leukämie (AUL) auf. Ein Fall von Bronchitis wurde bei einem Kind mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) festgestellt. Insgesamt erkrankten in 25 Fällen Mädchen und in 32 Fällen Knaben an Bronchitis (s. Tabelle 5).

Tabelle 5.

Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der 57 Fälle von Bronchitis in Relation zu den vier Leukämieformen (in Klammern gesetzte Zahlen = Gesamtzahl der an Leukämie, beziehungsweise an ALL, AML, CML und AUL erkrankten Patienten)

(n) - Anzahl

w = weiblich

m = männlich

	(n)	w	m
Bronchitiden	57 (214)	25	32
davon bei ALL	49 (182)	21	28
AML	5 (20)	3	2
CML	1 (8)	1	-
AUL	2 (4)	-	2

3.1.2. Zeitliche Verteilung

In diesem Abschnitt finden Berücksichtigung:

- die Anzahl der Fälle von Bronchitis, bezogen auf die Gesamtzeit der medizinischen Betreuung der 214 Kinder mit Leukämie an der Universitätskinderklinik München und
- die jahreszeitlich bedingte Häufung von Bronchitiserkrankungen.

3.1.2.1. Verteilung im Beobachtungszeitraum

Die Anzahl der betreuten Kinder mit Leukämie pro Halbjahr zeigt in den Jahren 1973/1974 und 1978/1979 einen geringfügigen Rückgang. Ansonsten steigt sie im Beobachtungszeitraum von 21 Patienten im ersten Halbjahr 1970 auf 75 im zweiten Halbjahr 1981 stetig an. Im Gegensatz dazu nimmt die Anzahl der Bronchitiden nur bis zur ersten Hälfte

te des Jahres 1976 zu. Ab Juli 1976 läßt sich eine rückläufige Tendenz der Fälle von Bronchitis pro Halbjahr feststellen (s. Abb. 1).

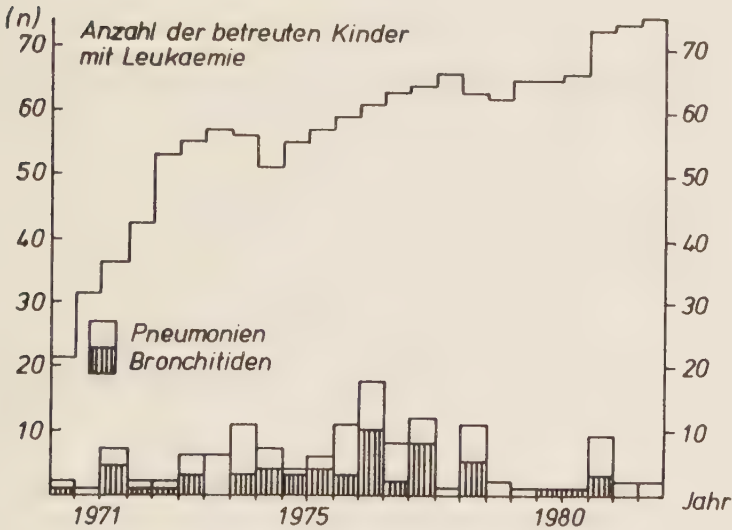


Abb. 1.

Anzahl der betreuten Kinder mit Leukämie und der Fälle von Pneumonie und Bronchitis im Beobachtungszeitraum

3.1.2.2. Jahreszeitliche Verteilung

Stellt man einen Bezug zwischen der Anzahl der untersuchten Fälle von Bronchitis und ihrem Auftreten in den verschiedenen Jahreszeiten her, so ergibt sich eine Häufung in den Monaten Februar, März und April. Außerdem sind die

Durchschnittswerte der Monate Oktober bis April mit durchschnittlich 6 Bronchitiden pro Monat doppelt so hoch wie die Durchschnittswerte der Monate Mai bis September (s. Abb. 2).

Bronchitiden (Anzahl)

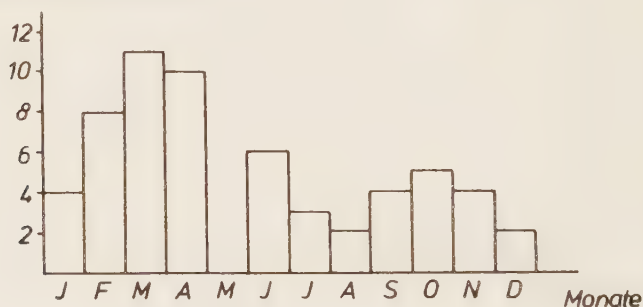


Abb. 2.

Zuordnung sämtlicher 57 Fälle von Bronchitis zum jeweiligen Monat ihrer Diagnose

3.1.3. Diagnostik, Therapie, Verlauf

In diesem Kapitel werden unter der Überschrift "Diagnostik" die klinischen und röntgenologischen Daten erwähnt. Zum Punkt "Therapie" findet man eine Auflistung der verabreichten Medikamente. Bei der Betrachtung des Krankheitsverlaufs lag jeweils der Schwerpunkt bei der Registrierung einer möglichen Steigerung, bis hin zur Pneumonie.

3.1.3.1. Diagnostik

Die klinischen Merkmale, die zur Diagnose einer Bronchitis führten, konnten nur in wenigen Fällen aus den entsprechenden Krankenakten entnommen werden. Am weitaus häufigsten (13 x) wird bei den Patienten Husten erwähnt. Außerdem sind noch andere Erscheinungen wie Schnupfen, Giemen, Brummen, Rasselgeräusche (RG) und Tachypnoe aufgeführt. In 17 von 57 Fällen werden erhöhte Temperatur und Fieber angegeben.

Zusätzlich zur klinischen Diagnostik wurde auch von den Möglichkeiten der Röntgendiagnostik Gebrauch gemacht. In den Krankenblättern sind 7 Röntgenthoraxaufnahmen dokumentiert.

3.1.3.2. Therapie

Die Behandlung der Patienten mit Bronchitis erfolgte in 48 Fällen ambulant und in 9 Fällen stationär. Außer hustenstillenden und schleimhautabschwellenden Mitteln wurden folgende Medikamente verabreicht:

Tabelle 6.

Medikamente der Bronchitistherapie bei Leukämie,
nach der Häufigkeit ihrer Anwendung geordnet

Medikament	Anwendungshäufigkeit
Bactrim [®] (TMP-SMX) (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)	13 x
Vibramycin [®] (Doxycylin)	3 x
Moronal [®] (Nystatin)	2 x
Sobelin [®] (Clindamycin)	1 x
Binotal [®] (Ampicillin)	1 x
Paraxin [®] (Chloramphenicol)	1 x

Über die bei den übrigen Fällen von Bronchitis angewandten
Medikamente und über zusätzlich eingesetzte therapeutische
Mittel liegen keine Daten vor.

3.1.3.3. Verlauf

Der Krankheitsverlauf erwies sich in 43 Fällen als unkom-
pliziert. 6 Patienten wurden wegen der Bronchitis stationär
aufgenommen. 3 weitere Kinder wurden ebenfalls stationär
behandelt, da die Bronchitiden als Krankenhausinfektionen
auftraten (s. auch unter 3.2.5.2.). In 5 Fällen entwickel-
ten sich die Bronchitiserkrankungen weiter zu Pneumonien
(s. Tabelle 7).

Tabelle 7.

Verlauf der 57 Bronchitiserkrankungen, aufgelistet
nach steigendem Schweregrad

Krankheitsverlauf	Anzahl der Bronchitiden
unkomplizierter Verlauf	43
Krankenhausinfektionen	3
stationäre Aufnahme	6
Weiterentwicklung zur Pneumonie	5

3.1.4. Zusammenfassung

In 43 Fällen war die Erkrankung an Bronchitis für die Kinder nicht schwerwiegender, als es eine gleiche Erkrankung für ansonsten gesunde Kinder gewesen wäre. Bei 5 Patienten jedoch schloß sich übergangslos der Bronchitis eine Pneumonie an. Schlußfolgerungen in diesem Zusammenhang werden in Kapitel 4.5. gezogen.

3.2. Pneumonien bei Kindern mit Leukämie

Der Abschnitt 3.2. befaßt sich mit den in Tabelle 4 niedergelegten Daten über Pneumonien bei Kindern mit Leukämie. Es werden Häufigkeit, zeitliche Verteilung, Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf getrennt aufgeführt.

3.2.1. Häufigkeit

Im Untersuchungszeitraum wurden in den 214 bearbeiteten

Krankenakten 75 Fälle von Pneumonie registriert. Die Verteilung auf Knaben und Mädchen war bei einem Verhältnis von 37:38 gleichmäßig. Alle Mädchen, die an Pneumonie erkrankten, litten an ALL. Bei den Knaben lag ALL in 33 Fällen, in 3 Fällen AML und in 1 Fall CML vor (s. Tabelle 8).

Tabelle 8.

Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der 75 Fälle von Pneumonie in Relation zu den 4 Leukämieformen (in Klammern gesetzte Zahlen geben die Gesamtzahl der an Leukämie beziehungsweise ALL, AML, CML und AUL erkrankten Patienten an)

w = weiblich

m = männlich

	Anzahl	w	m
Pneumonien	75 (214)	38	37
davon bei ALL	71 (182)	38	33
AML	3 (20)	-	3
CML	1 (8)	-	1
AUL	- (4)	-	-

3.2.2. Zeitliche Verteilung

Bei der zeitlichen Verteilung wird zwischen der Entwicklung der Anzahl von Pneumonien im Beobachtungszeitraum (s. Abb. 1) einerseits und der jahreszeitlich bedingten Häufung von Pneumonien andererseits unterschieden.

3.2.2.1. Zeitliche Verteilung im Beobachtungszeitraum

Die Anzahl der betreuten Kinder steigt im großen und gan-

zen über den Beobachtungszeitraum hinweg an. Bei der Anzahl der Pneumonien läßt sich keine eindeutige Tendenz feststellen. Man kann nur sagen, daß in den Jahren 1973-1979 mehr Pneumonien registriert wurden als in den Jahren vor und nach diesem Zeitraum (s. Abb. 1).

3.2.2.2. Jahreszeitliche Verteilung

Bei der Zuordnung jeder Pneumonie zu einem der 12 Monate des Jahres war der Zeitpunkt ihrer Diagnose maßgebend. In schematischer Darstellung ergibt sich folgendes Bild:

Pneumonien (Anzahl)

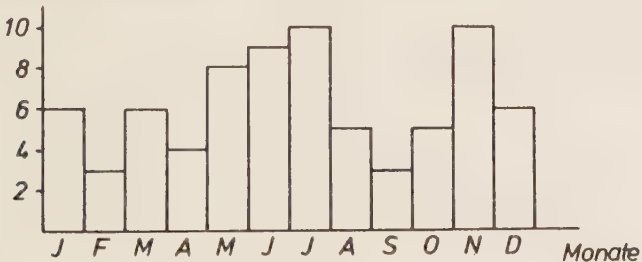


Abb. 3.

Zuordnung sämtlicher 75 Fälle von Pneumonie zum jeweiligen Monat ihrer Diagnose

Bildet man die gleichen Durchschnittswerte wie in Abschnitt 3.1.2. für Bronchitiden, so erhält man folgende Angaben: in den Monaten Oktober bis April konnten durch-

schnittlich etwa 6 Pneumonieerkrankungen pro Monat registriert werden, während es in den Monaten Mai bis September durchschnittlich 7 Erkrankungen waren. Allerdings sind in den Monaten Juli und November mit jeweils 10 Fällen von Pneumonie zwei jahreszeitliche Höhepunkte in der Anfälligkeit der Kinder für diese Erkrankung zu erkennen.

3.2.3. Diagnostik

Die Daten in den hier zugrunde liegenden Krankenblättern waren bei vorliegender Pneumonie umfangreicher als im Zusammenhang mit Bronchitiserkrankungen. Deshalb konnte dieses Kapitel im Gegensatz zu Kapitel 3.1.3.1. unterteilt werden. Es befaßt sich getrennt mit der klinischen Diagnostik, der Röntgendiagnostik und der Erregerdiagnostik.

3.2.3.1. Klinische Diagnostik

In 16 Fällen können keine Aussagen über die klinischen Anzeichen, die zur Diagnose einer Pneumonie führten, gemacht werden, da die Krankenblätter hierüber keine Angaben enthalten. In 15 weiteren Fällen wurden nur erhöhte Körpertemperatur beziehungsweise Fieber notiert. 8 andere Krankenakten erwähnen zwar keine Temperaturmessungen, aber klinische Erscheinungen wie: Husten, Giemen, Brummen, RG, Tachypnoe, Ateminsuffizienz und Cyanose. In den Aufzeichnungen über alle anderen Fälle von Pneumonie finden sich sowohl Angaben über die hohe Körpertemperatur der Patienten, als auch die bereits oben erwähnten Beschreibungen des klinischen Erscheinungsbildes. Sie werden noch durch folgende Bemerkungen erweitert: Halsschmerzen, Atemgeräusche, pneumonische Geräusche, Rasseln, Nasenflügeln, Atemnot und Dyspnoe.

3.2.3.2. Röntgendiagnostik

Von der Möglichkeit der Röntgenthoraxaufnahmen zur Pneumoniediagnose wurde in 53 Fällen Gebrauch gemacht. Davon sind bei 22 Patienten ebenfalls Röntgenkontrollaufnahmen angefertigt worden. Die Diagnose von 22 Pneumonien wurde laut der jeweils zugehörigen Krankengeschichte ohne Röntgenaufnahme gestellt.

3.2.3.3. Erregerdiagnostik

Insgesamt ist in den Krankenakten 18 mal der Versuch belegt, die Erreger einer Pneumonie zu ermitteln. Das Ergebnis war in 11 Fällen positiv. Konzentriert auf die 26 Todesfälle mit Pneumoniebeteiligung führten von 6 Versuchen der Erregerdiagnostik 5 zu einem Erfolg. Bei 3 Patienten war durch eine zusätzliche allgemeine Infektion (2 mal Varicellen, 1 mal Masern) der Erreger der Pneumonie von Anfang an bekannt (s. Tabelle 9).

Tabelle 9.

Ergebnisse der Erregerdiagnostik bei 18 von 75 Pneumonien, davon wiederum bei den 6 von 23 Pneumonien, die mit zum Tode der Patienten führten

	Pneumonien (insgesamt)	Todesfälle mit Pneumonie- beteiligung
Gesamtzahl	75	23
Erregerdiagnostik insgesamt	18	6
Erregerdiagnostik positiv	11	5
Erreger bei Krankheitsbeginn (2 Varicellen bekannt 1 Masern)	3 1 Masern)	2 1 Varicellen 1 Masern)

Die Methoden der Erregerdiagnostik lauten in den Krankenakten wie folgt: Blutkultur, Bronchialspülung, Pleurapunktion, Lungenpunktion und Lungenbiopsie. Daraus ist nicht ersichtlich, ob zwischen den zwei letztgenannten auch klinisch ein Unterschied gemacht wurde. Die Fälle, in denen die Erreger identifiziert werden konnten (positiv) oder nicht (negativ) lassen sich von Tabelle 10 ablesen.

Tabelle 10.

Die Methoden der Erregerdiagnostik, die Häufigkeit ihrer Anwendung, ihre positiven und negativen Ergebnisse

	insgesamt	positiv	negativ
insgesamt	18	11	7
Blutkultur	7	5	2
Bronchialspülung	7	4	3
Pleurapunktion	1	1	-
Lungenpunktion	2	-	2
Lungenbiopsie	1	1	-

Stellt man eine Beziehung zwischen diesen 5 Methoden und den verschiedenen Erregern her, so findet man, welche Erreger bei welchen Maßnahmen identifiziert wurden. Da für eine Pneumonie in mehreren Fällen nicht nur ein Erreger verantwortlich zu machen war, wurden einzelne der 8 Erregergruppen in Tabelle 11 mehr als 11 mal (11 = Anzahl der erfolgreichen Erregerdiagnostiken) belegt.

Tabelle 11.

Die 5 Methoden der Erregerdiagnostik und die 8 damit erwiesenen Gruppen von Pneumonieerregern (die Zahlen geben an, in wieviel Fällen eine Methode zur Identifikation einer Erregergruppe führte)

BK = Blutkultur
BS = Bronchialspülung
PP = Pleurapunktion
B = Biopsie
LP = Lungenpunktion

diagnostiziert durch	BK	BS	PP	B	LP
Erreger					
nicht differenzierbare gram-negative Keime	2	-	-	-	-
Pneumokokken	3	-	-	-	-
Streptokokken	1	-	-	-	-
Staphylokokkos aureus	-	-	1	-	-
Klebsiella pneumoniae	1	1	-	-	-
Enterobakter	-	1	-	-	-
Pneumocystis carinii	-	4	-	1	-
Candida albicans	1	-	1	-	-

3.2.4. Therapie

Zur Therapie der Pneumonieerkrankungen konnten in einigen Krankenblättern keine Angaben gefunden werden. Bei den übrigen Patienten kann man unterscheiden, ob sie Medikamente erhielten, ohne daß die Erreger ihrer Pneumonie bekannt waren, oder ob gezielt nach der Diagnose bestimmter Erreger behandelt wurde.

Allgemein betrachtet, wurden folgende Medikamente in der angegebenen Häufigkeit verwendet:

Tabelle 12.

Die 13 verschiedenen Medikamentengruppen, die zur Therapie von Pneumonie bei Kindern mit Leukämie eingesetzt wurden, und ihre Anwendungshäufigkeit

Medikamente	Anzahl der Anwendungen
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	27
Cephalosporine	24
Aminoglycoside	15
Antimykotika	11
Penicillin	10
Polymyxine	6
Tetracycline	4
Chloramphenicol	3
Makrolid	2
Antibiotika (nicht näher differenziert)	2
Sulfonamid	1
Immunoglobuline	3
Pentamidin	3

Diese Medikamente wurden selten einzeln, sondern oft in von Patient zu Patient verschiedenen Kombinationen verabreicht. Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt die Medikamente, ihre Kombinationen, Anwendungshäufigkeit und die Anzahl der Anwendungen, die keinen Heilungserfolg erzielen konnten.

Tabelle 13.

Anzahl der Anwendungen von Medikamenten und Medikamentenkombinationen zur Therapie von Pneumonie bei Kindern mit Leukämie (in Klammern gesetzte Zahlen = Anzahl der Anwendungen ohne Therapieerfolg)

TMP-SMX = Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Medikament Medikamentenkombination	Anzahl der Anwendungen
TMP-SMX	8 (?)
" Antimykotikum	2
" Chloramphenicol	1 (1)
" Makrolid	1
" Polymyxin	1
" Immunglobulin	2
" Cephalosporin	4
" " Antimykotikum	1
" " Aminoglycosid	2 (1)
" " Polymyxin	1 (1)
" " Antimykotikum Aminoglycosid	1
" " Antimykotikum Polymyxin	1
" Polymyxin, Aminoglycosid	1
" Pentamidin	2 (1)
" " Cephalosporin	1
Cephalosporin	2 (1)

Fortsetzung Tabelle 13.

Medikament Medikamentenkombination			Anzahl der Anwendungen
Cephalosporin, Penicillin			1
"	"	Aminoglycosid	1
"	Antimykotikum	"	1
"	"	Polymyxin	1
"	"	Aminoglycosid Penicillin Chloramphenicol	1
"	Antimykotikum, Polymyxin Aminoglycosid, Penicillin		1 (1)
"	"		5 (2)
Penicillin			3
"	Sulfonamid		1
"	Aminoglycosid, Tetracyclin		1 (1)
"	"	Chloramphenicol	1 (1)
Tetracyclin			3
Makrolid			1
Antimykotikum			2 (1)
Antibiotika (nicht genauer differenziert)			1
Antibiotika Immunglobulin			1

In Tabelle 14 sind die wenigen Fälle zusammengefaßt, bei denen die Erreger der Pneumonie bekannt waren. Die angewandten Medikamente führten in 7 Fällen zu einem Therapieerfolg. 6 Patienten starben trotz gezielter Therapie, und in einem Fall ist der Therapieerfolg nicht beurteilbar, da der Patient an einer Blutung nach einer Biopsie verstarb.

Tabelle 14.

Medikamentöse Therapie der Pneumonien mit bekanntem Erreger, Therapieerfolg und Todesursache der während der Therapie verstorbenen Patienten

IG	Immunglobulin
TMF-SMX	= Trimethoprim-Sulfomethoxazol
k.A.	= keine Angaben
T.E.	= Therapieerfolg
pos.	positiv
neg.	negativ
Pn. carinii	= Pneumocystis carinii
Klebsiella pn.	Klebsiella pneumoniae
gram-neg.	gram-negativ
Candida alb.	= Candida albicans
St. aureus	= Staphylokokkus aureus

Erreger	Medikamente	T.E.	Todesursache
Pn. carinii	Lonidine (Pentamidin) Bactrim (TMF-SMX)	neg.	Pneumonie = Mittodesur- sache
Pn. carinii	Lonidine Bactrim	pos.	
Pn. carinii	Bactrim Cefalotin Proopsonin (IG)	pos.	
Pn. carinii	Bactrim Cefalotin Refobacin (Gentamycin)	nicht beur- teil- bar	Blutung nach Biopsie
Pn. carinii	Bactrim	pos.	
Enterobakter	Cefalotin		
Klebsiella pn.	Lonidine, Moro- nal (Nystatin) Tobramycin (Aminoglycosid)		
Pneumokokken	k.A.	pos.	
Pneumokokken gram-neg. Keime	Mandokef (Cefa- mandol), Moro- nal, Fenicil- lin G, Sisamycin (Sisomycin), Chloramphenicol	neg.	Pneumonie = Mittodesur- sache

Fortsetzung Tabelle 14.

Erreger	Medikamente	T.E.	Todesursache
Pneumokokken Streptokokken	Tobramycin, Moronal, Penicillin, Colistin, Cefotaxim (Claforan)	neg	Pneumonie = Mittodesursache
gram-neg. Keime Klebsiella pn.	Bactrim, Colistin	pos	
Candida alb.	Amphotericin B	pos	
Candida alb. St. aureus	Mandokef	neg	Pneumonie = Mittodesursache
Varicellen	Antibiotika (nicht näher differenziert)	pos	
Varicellen	k.A.	neg	Pneumonie = Mittodesursache
Masernvirus	Vibramycin (Doxycyclin) Anabactyl (Carbenicillin) Refobacin	neg	Masernpneumonie

3.2.5. Krankheitsverlauf

Unter dieser Überschrift werden vier Abschnitte zusammengefaßt, die bei der Betrachtung des Krankheitsverlaufs der 75 Pneumonien bei 214 Kindern mit Leukämie folgende verschiedene Schwerpunkte setzen:

- Entwickelte sich die Pneumonie aus einer Bronchitis?
- War die Lungeninfektion eine Krankenhausinfektion?
- Konnte die Pneumonie geheilt werden?
- Führt die Pneumonie zum Tode des Patienten?

3.2.5.1. Pneumonien, die aus Bronchitiden entstanden

Bei 5 von 214 Patienten entwickelte sich eine Pneumonie direkt anschließend an eine Bronchitis. Der jeweilige Krankheitsverlauf soll im folgenden in Kurzform beschrieben werden.

- Fall 1: - Bronchitis mit Fieber und Husten ambulant festgestellt
- stationäre Aufnahme nach 13 Tagen, 39⁰C Fieber
 - Röntgenthoraxaufnahme zeigt Pneumonie
 - Therapie: Cephalosporin, Pentamidin
 - 3 Tage später weist Bronchialspülung Enterobakter, Klebsiella pn. und Pn. carinii nach
 - 8-tägige Behandlung mit TMP SMX, Aminoglycosiden und Antimykotikum
 - Röntgenkontrollaufnahme zeigt Besserung
- Fall 2: - Bronchitis ambulant anhand von Giemen und Brumen festgestellt
- 8 Tage später: 39⁰C Fieber, Röntgenthoraxaufnahme: Pleuropneumonie links
 - Therapie: Tetracyclin
 - 5 Tage später: Röntgenkontrollaufnahme zeigt Besserung
- Fall 3: - Bronchitis mit 38,8⁰C Fieber, Tachypnoe und RG ambulant diagnostiziert
- nach 13 Tagen ebenfalls ambulant atypische Pneumonie festgestellt und mit TMP-SMX therapiert
- Fall 4: - Bronchitis mit 38,4⁰C Fieber ambulant festgestellt
- 6 Tage später Röntgenthoraxaufnahme: diffuse

feinfleckige Verdichtung rechts

- Therapie: Penicillin
- nach 6 Tagen wird bei ambulanter Untersuchung Pneumonie diagnostiziert

Fall 4: - Patient liegt mit Bronchitis mit Fieber stationär

- Therapie: TMP-SMX
- 6 Tage später: Röntgenthoraxaufnahme zeigt rechts Bronchopneumonie mit Pleuraerguß
- zunehmende Ateminsuffizienz, 39°C Fieber
- Therapie: Cephalosporin
- Pleuropunktat und Rachensabstrich ergeben St. aureus und Candida alb. als Erreger
- 2 Tage später: beidseitige ausgedehnte Pneumonie
- 3 Tage später: Exitus

3.2.5.2. Lungeninfektionen, die als Krankenhausinfektionen auftraten

Es entwickelten sich 3 Bronchitiden und 4 Pneumonien als Krankenhausinfektionen. Die Bronchitiden werden an dieser Stelle mit aufgeführt, da es sich um ein gemeinsames Thema handelt, und weil einer der Fälle bereits als Fall 5 im vorigen Abschnitt beschrieben wurde.

Die beiden anderen Bronchitiden entwickelten sich wie folgt:

1. Beim ersten Patienten zeigte 4 Tage nach stationärer Aufnahme ein Röntgenbild des Thorax eine asthmoide Bronchitis als Zufallsbefund.

2. Beim zweiten Patienten wurde 19 Tage nach seiner stationären Aufnahme eine Bronchitis diagnostiziert.

Bei den Pneumonien entwickelte sich der Krankheitsverlauf folgendermaßen:

1. Nachdem der erste Patient 10 Tage stationär behandelt worden war, zeigte eine Röntgenthoraxaufnahme bronchopneumonische Infiltrate im rechten Unterlappen. Außerdem hatte der Patient mehr als 39°C Fieber und starken Husten. 6 Tage danach wurde durch ein erneutes Röntgenbild eine Bronchopneumonie nachgewiesen.
2. Der zweite Patient befand sich während der Induktionsphase stationär und fing nach 7 Tagen an zu husten. Die Röntgenthoraxaufnahme, die 15 Tage später bei über 40°C Fieber angefertigt wurde, zeigte eine Bronchopneumonie. Einen Tag danach wurde mit einer Sepsistherapie begonnen.
3. Bei dritten Patienten wurde 14 Tage nach stationärer Aufnahme mittels Röntgenbild eine Pneumonie festgestellt. Eine Blutkultur ergab Pneumokokken als Erreger. 2 Tage danach zeigte die Kontrollaufnahme eine Verschlechterung des Befundes, der sich dann aber besserte. Nach vier weiteren Tagen kam es zum Exitus, ohne daß die Pneumonie die Todesursache gewesen wäre.

3.2.5.3. Pneumonien, die geheilt werden konnten

Es wurden 52 von 75 Pneumonien überlebt. Anschließend folgt eine Zusammenfassung der wenigen vergleichbaren Daten der

betroffenen Patienten. Die zugehörigen Einzelangaben können der Tabelle 4 entnommen werden. Minimum- und Maximumwerte sind bei folgender Auflistung in Klammern gesetzt.

- Von den 52 Pneumonien, die geheilt werden konnten, wurden 50 bei ALL, 1 bei AML und 1 bei CML diagnostiziert.
- Die Therapie der Pneumonie ist in 40 Fällen bekannt und in 12 Fällen nicht bekannt.
- Die klinischen Befunde lauten folgendermaßen:

Auskultationsbefund positiv in	22	Fällen
Röntgendiagnose durchgeführt in	46	"
Tachypnoe in	10	"
Fieber über 39°C in	21	"
Husten in	18	"
Erreger bekannt in	8	"
- 12 Pneumonien wurden ambulant behandelt.
- Eine stationäre Behandlung dauerte durchschnittlich 17 Tage (4 - 61 Tage).
- Das Alter der Patienten betrug bei Pneumonie durchschnittlich 6 7/12 Jahre (1 1/12 - 14 6/12 Jahre).
- Der zeitliche Abstand zwischen der Diagnose der Leukämie und der Diagnose der Pneumonie belief sich auf durchschnittlich 23 Monate (0 - 139 Monate).

3.2.5.4. Pneumonien, die zum Tode des Patienten führten

Tabelle 15 enthält diejenigen Daten, die über den Krankheitsverlauf der 23 mit Pneumonie verstorbenen Kinder zusammengetragen werden konnten. Zusätzlich sind die Angaben

noch für Patienten, bei denen die Therapie der Pneumonie aus der Krankenakte bekannt war, und für solche, bei denen dies nicht der Fall war, getrennt aufgelistet. Diese Unterscheidung erfolgte aufgrund der Zahlenverhältnisse, die in Tabelle 16 dargestellt werden.

Tabelle 15.

Zusammenfassung der Daten aus Tabelle 4 über Patienten, deren Pneumonie zum Tode führte (insgesamt, bei bekannter und bei nicht bekannter Therapie)

M. = Monate
m = männlich
w = weiblich

	mit Pneumonie verstorbene Patienten	davon Therapie bekannt	nicht bekannt
Anzahl (Diagnose)	23, davon 21 mit ALL 2 mit AML	14 (13 ALL 1 AML)	9 (8 ALL 1 AML)
Zeitraum der Diagnosen der Leukämie	1970-1979	1970-1979	1971-1977
Zeitraum der Diagnosen der Pneumonie	1971-1979	1971-1979	1971-1979
stationäre Behandlung in Tagen (Durchschnittswert)	1 - 32 (15)	1 - 29 (13)	3 - 32 (16)
Abstand Diagnose Leukämie-Pneumonie (Durchschnittswert)	1 - 44 M. (11 M.)	1 - 16 M. (8 M.)	2 - 35 M. (15 M.)
Alter bei Pneumonie in Jahren (Durchschnittswert)	7/12 - 14 5/12 (5 10/12)	7/12 - 14 5/12 (6 1/12)	1 8/12 - 10 7/12 (5 7/12)
Geschlechtsverteilung	13 m, 9 w	9 m, 5 w	4 m, 5 w
Klinik: Anzahl der Patienten mit positivem Auskultationsbefund	6	6	0

Fortsetzung Tabelle 15.

	mit Pneumonie verstorbene Patienten	davon bekannt	Therapie nicht bekannt
Anzahl der Patienten			
- mit Röntgendiagnostik	9	6	3
- mit Tachypnoe	5	4	1
- mit Fieber über 39°C	10	8	2
- mit Husten	5	4	1
- mit bekanntem Erreger	8	8	0

Tabelle 16.

Krankheitsverlauf insgesamt und bei bekannter und nicht bekannter Therapie der Pneumonie (gemäß Krankenakten)

	Pneumonie geheilt	Krankheitsverlauf Pneumonie führte zum Tode des Patienten
Anzahl der Pneumonien insgesamt	52	23
Anzahl der Pneumonien mit bekannter Therapie	40	14
Anzahl der Pneumonien mit nicht bekannter Therapie	12	9

In der oberen Graphik der nachfolgenden Abbildung 4 ist der zeitliche Abstand zwischen der Diagnose der Leukämie und der Pneumonie, bezogen auf die einzelnen Pneumonien, noch einmal gesondert aufgeführt. Dabei zeigt sich, daß gehäuft Pneumonien, die in kurzem Abstand nach der Diagnose der

Leukämie auftraten, zum Tode des Patienten führten.

Zum Vergleich wird in der mittleren Graphik der Abbildung 4 dargestellt, daß sich das gehäufte Vorkommen von Todesfällen ohne Pneumonie auf etwa den doppelten Zeitraum verteilt.

In der unteren Graphik der Abbildung 4 ist der Abstand von der Diagnose der Leukämie bis zum Tode für Patienten, die zusätzlich zur Leukämie auch an Pneumonie erkrankten, festgehalten. (Diese Patienten sind nicht an Pneumonie verstorben.) Man sieht eine gleichmäßige Verteilung vom ersten bis zum fünfzigsten Monat.

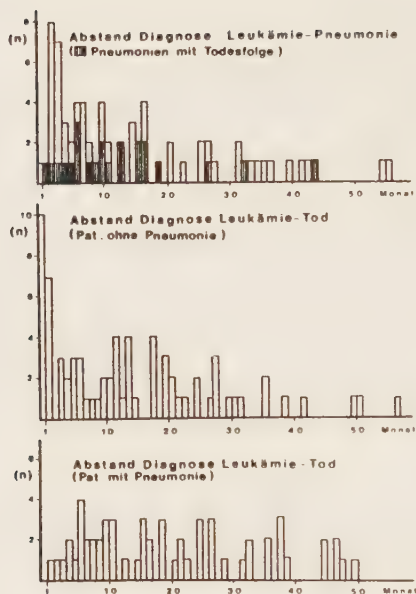


Abb. 4.

Graphische Darstellungen der jeweiligen Anzahl der Pneumonien beziehungsweise Patienten, bezogen auf die zeitliche Distanz in Monaten zwischen

- Diagnose Leukämie - Pneumonie
- Diagnose Leukämie - Tod (Patienten ohne Pneumonie)
- Diagnose Leukämie - Tod (Patienten mit Pneumonie)

obere Graphik: (n) = Anzahl der Pneumonien

mittlere und

untere Graphik: (n) = Anzahl der Patienten

(Pneumonieverkrankungen und Todesfälle nach dem 55. Monat wurden graphisch nicht mehr erfaßt)

3.3. Gehäuft auftretende Lungeninfektionen bei einzelnen Patienten

In den Tabellen 3 und 4 sind nicht die einzelnen Patienten, sondern Fälle von Bronchitiden und Pneumonien zusammengestellt. Dies erfolgte bewußt, da es Patienten gibt, die an mehreren Lungeninfektionen erkrankten, während sie wegen Leukämie an der Universitätskinderklinik München betreut wurden. Tabelle 17 zeigt die Anzahl der Patienten, die mehrere Bronchitiden und/oder Pneumonien durchgemacht haben, und die Fälle, bei denen eine Pneumonie schließlich zum Tode führte.

Tabelle 17.

Patienten mit Leukämie, die an mehreren Lungeninfektionen erkrankten, bezogen auf die verschiedenen Formen der Häufung mehrerer Bronchitiden und/oder Pneumonien; in Klammern = Pneumonien mit Todesfolge

Kombinationsformen mehrerer Lungen- infektionen	Anzahl der Patienten
2 x Bronchitis	3
1 x Bronchitis + 1 x Pneumonie	14 (3)
2 x Bronchitis + 1 x Pneumonie	2
3 x Bronchitis + 1 x Pneumonie	1
6 x Bronchitis + 1 x Pneumonie	1
2 x Pneumonie	1
1 x Bronchitis + 2 x Pneumonie	4 (1)
3 x Pneumonie	1

Fortsetzung Tabelle 17.

Kombinationsformen mehrerer Lungen- infektionen	Anzahl der Patienten
2 x Bronchitis + 3 x Pneumonie	1

Wenn man diese Tatsachen (siehe Tabelle 17) noch stärker zusammenfaßt, so läßt sich sagen, daß 39 von 57 Bronchitiden und 34 von 75 Pneumonien bei Patienten auftraten, die im Laufe der Behandlung ihrer Leukämie noch an anderen Bronchitiden oder Pneumonien erkrankt waren (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18.

Bronchitiden und Pneumonien bei Patienten, die im Laufe der Behandlung ihrer Leukämie an mehreren Bronchitiden und/oder Pneumonien erkrankten, bezogen auf die Gesamtzahl der Bronchitiden und Pneumonien

	Anzahl (insgesamt)	davon: aufgetreten bei Patienten mit noch an- deren Lungeninfektionen
Bronchitiden	57	39
Pneumonien	75	34

3.4. Abhängigkeit der Anfälligkeit für Lungeninfektionen von der prophylaktischen Schädelbestrahlung

Zum Therapieschema bei Leukämie gehörte in 126 von 214 Fällen eine prophylaktische Schädelbestrahlung. 53 von 75 Patienten mit Pneumonie und 46 von 57 Patienten mit Bronchi-

tis sind bestrahlt worden (siehe Abb. 5.).

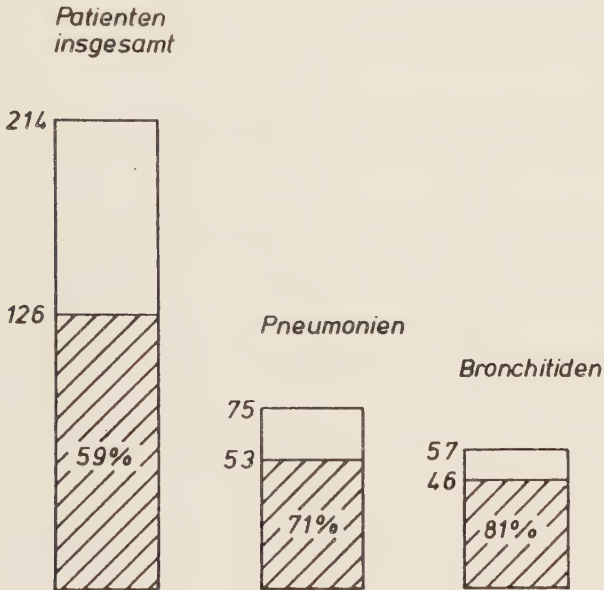


Abb. 5.

Anzahl der Patienten, der Pneumonien und der Bronchitiden mit prophylaktischer Schädelbestrahlung (schraffierte Anteile der Säulen), bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, der Pneumonien und der Bronchitiden.

4. DISKUSSION

4.1. Häufigkeit von Pneumonie bei Kindern mit Leukämie

Das Verhältnis von 75 Pneumonien zu 214 Kindern mit Leukämie entspricht ziemlich genau den Zahlen, die bei einschlägigen Autoren zu finden sind. De Clerck (11) berichtet zum Beispiel von 74 Fällen von Pneumonie bei 221 Patienten mit Leukämie. Siegel (50) schreibt von 844 Kindern mit ALL, bei denen sich im Laufe der Zeit 310 Pneumonien entwickelten. Ähnliche Zahlen findet man auch bei Kosmidis (31) - 18 Pneumonien bei 54 Kindern mit Leukämie -, und bei Ninane (40) sind es 60 Pneumonien bei 168 Patienten.

Alle oben genannten Studien haben Werte von ungefähr 33-36 Pneumonien bei 100 Leukämiepatienten gemeinsam. Diese Zahlen bestätigen die oft geäußerte Überzeugung, die Pneumonie sei eine der häufigsten Infektionen bei Patienten, die wegen neoplastischer Erkrankungen eine Therapie erfahren (41).

Noch beeindruckender sind Werte, die man bei Rapson (45) und bei Bodey (1) nachlesen kann. Hier finden sich 54 beziehungsweise 83 Pneumonien auf 100 Patienten.

4.2. Jahreszeitliche Verteilung der Pneumonien

Es läßt sich keine Häufung der Erkrankung an Pneumonie in den kalten Monaten feststellen, eher eine geringfügige Be-

stütigung des Gegenteils. Allerdings ist es offensichtlich nicht möglich, diese Ergebnisse zu verallgemeinern. Bei Siegel (50) kann man nachlesen, Pneumonien seien hauptsächlich im Februar und März, am wenigsten aber im Juli und August aufgetreten. Ganz allgemein ausgedrückt, sei also die Häufigkeit von Pneumonien in den kälteren Monaten größer gewesen (52).

4.3. Diagnostik

Zu den Themen "klinische Diagnostik" und "Röntgendiagnostik" sollen nur einige wenige Anmerkungen gemacht werden. Der "Erregerdiagnostik" dagegen wird mehr Raum gewidmet. Zusätzlich beschäftigt sich auch noch Kapitel 4.8. gesondert mit diesem Gebiet.

4.3.1. Klinische Diagnostik

Die klinischen Zeichen einer Pneumonie bei einem ansonsten gesunden Kind sind bekannt. Liegt aber eine Leukämie vor, und wird diese noch mit einer heute üblichen Therapie behandelt, ergeben sich für die Anfangsdiagnose der Pneumonie nach klinischen Anzeichen erschwerende Faktoren. Oft können zum Beispiel neutropenische Patienten kein Sputum produzieren (1). Es geht sogar soweit, daß Granulocytopenie klinische Anzeichen wie Husten und radiologisch sichtbare Zeiche überhaupt verhindert (46). Unter diesem Aspekt müssen die oben (3.2.3.1.) niedergelagten Tatsachen gesehen werden. Auch bei Prat (44) kann man beispielsweise nachlesen, daß von 21 Kindern mit geschwächter Immunitätslage (11 mit Leukämie), die alle an einer Pneumonie erkrankten, nur 18 Fieber über 38°C zeigten. Ähnliche Werte sind aus Tabelle 15 ersichtlich.

4.3.2. Röntgendiagnostik

In der Reihenfolge der diagnostischen Ansätze bei Verdacht auf Pneumonie steht nach der physikalischen Untersuchung (Auskultation, Perkussion etc.) das Erstellen von Röntgenaufnahmen an zweiter Stelle. Es folgen Untersuchungen der Körperflüssigkeiten und -ausscheidungen (Sputum, Urin, Blut, Liquor) und endlich aggressive Diagnosemethoden (46, 21).

Die Röntgenthoraxaufnahmen ermöglichen in den meisten Fällen eine Entscheidung, ob eine Pneumonie vorliegt oder nicht (19). Diese Aufnahmen werden als Grundlage für die aggressiven, invasiven Diagnosemethoden angesehen (44, 29), weil keine Anzeichen, Symptome oder Röntgenbilder eine sichere Diagnose der Erreger einer Pneumonie erlauben (21).

Im Widerspruch zu den oben zitierten Ansichten stehen die hier zugrunde liegenden Daten der Universitätskinderklinik München. Obwohl häufig Röntgenthoraxaufnahmen angefertigt wurden (s. Tabelle 4), ist in den meisten Fällen auf eine anschließende Erregerdiagnostik verzichtet worden. Die Folge davon kann nur eine Therapie sein, die ausschließlich auf Erfahrung und Routine begründet ist. Dabei bleiben auch eventuell vorliegende nicht-infektiöse Pneumonien unberücksichtigt.

4.3.3. Erregerdiagnostik

Bezieht man die Anzahl der erfolgreichen Erregerdiagnostiken ($n=11$) auf die Gesamtzahl der Pneumonien ($n=75$), so bedeutet das, daß in 85 % der Fälle der Erreger nicht bekannt war. Ninane (40) gibt 82 % (168 Patienten, 60 Pneumonien, Erreger in 11 Fällen bekannt) an, und Rapson (45) fand mit le-

diglich 52 % (42 Kinder, 23 Pneumonien, Erreger in 12 Fällen bekannt) einen noch niedrigeren Wert.

Es gibt eine andere Möglichkeit, eine Übersicht über die Erfolgsrate bei der Erregerdiagnostik zu bekommen. Man kann die Anzahl der erfolgreichen Erregerdiagnostiken auf die Anzahl der Versuche beziehen, den Erreger einer Pneumonie zu identifizieren. Unter dieser Voraussetzung ergeben sich 39 % erfolglose Versuche in der Universitätskinderklinik München. Dieser Wert liegt wesentlich besser als bei Siegel (50), der in 80 % der Fälle keinen spezifischen Erreger fand. Die gleiche Erfahrung beschreibt Morgan (38), wenn sie sagt, der Erreger ließe sich bei 20 % der immundefizienten Patienten feststellen. Näher am Wert der Universitätskinderklinik München liegt Bodey (1), der bei 494 Patienten und 411 Pneumonien in 54 % der Fälle die Erreger nicht identifizieren konnte. Mit 38 % erfolgloser Versuche bei 18 Pneumonien liegt Kosmidis (31) unter den hier verglichenen Zahlen am niedrigsten.

Es ist erstaunlich, daß -obwohl die Erregerdiagnostik an der Universitätskinderklinik München, verglichen mit allen anderen aufgeführten Kliniken, besonders erfolgreich war- der Versuch, den Erreger einer Pneumonie zu ermitteln, so selten gemacht wurde. Dies um so mehr, als in 23 Fällen die Pneumonie mit zum Tode der Kinder geführt hat. Hier wurden nur 6 Erregerdiagnostiken erstellt. Die 5 positiven Ergebnisse sind, bedenkt man die oben aufgeführten Zahlen, ja offensichtlich ein sehr guter Erfolg.

Von den 7 Blutkulturen, die an der Universitätskinderklinik München durchgeführt wurden, hatten 5 ein positives Ergebnis, d. h., die kultivierten Erreger waren für die vorliegenden Pneumonien verantwortlich. Im allgemeinen geht man davon aus,

daß bei der Erregerdiagnostik im Fall einer Pneumonie bei Patienten mit Leukämie nicht-invasive Techniken wenig erfolgreich sein können (29). Bei Siegel (50) waren zum Beispiel von 174 Blutkulturen zur Erregerdiagnostik bei Pneumonien nur 14 positiv. Leider kann man bei der geringen Anzahl von Blutkulturen an der Universitätskinderklinik München den ablehnenden Ansichten, die Siegel bestätigt, weder zustimmen noch sie widerlegen.

Ebenso häufig (7 x) wird bei den hier ausgewerteten Patientenakten die Bronchialspülung mit Materialgewinnung als Methode der Erregerdiagnostik angeführt. Es wurden 4 positive und 3 negative Ergebnisse dokumentiert. Diese Maßnahme wird von Young (60) als zwar nicht so erfolgreich wie die Biopsie, aber nur selten mit Komplikationen einhergehend beschrieben. Sie habe den Vorteil, daß sie trotz Blutungstendenzen durchgeführt werden könne, sei aber bei schwerer Hypoxämie kontraindiziert.

Die einzige durchgeführte Pleurapunktion ergab Gewißheit über den Erreger der Pneumonie.

Auch die zweimal mit negativem Ergebnis angewandte Lungenpunktion zählt zu den invasiven Diagnosemethoden. Bei nur 2 Versuchen läßt sich allerdings über ihren Wert für die Diagnose an der Universitätskinderklinik München nichts aussagen. Siegel (50) berichtet, daß nach 7 von 23 Nadelbiopsien der Erreger ermittelt werden konnte. Young (60) nennt die perkutane Nadelaspiration trotz der begrenzten Materialmenge verläßlich bei der Diagnose von Pn. carinii-Pneumonien bei Kindern mit Leukämie.

Der weitestgehende Eingriff zur Pneumoniediagnose ist die offene Lungenbiopsie. Diese Methode wurde nur einmal, und

hier erfolgreich, angewandt. Daraus läßt sich selbstverständlich keine Erfolgsquote ableiten. Siegel (50) berichtet von 30 offenen Lungenbiopsien mit 20 positiven Ergebnissen. Young (60) ordnet der offenen Lungenbiopsie die höchste Erfolgsquote auf dem Gebiet der Erregerdiagnostik zu. Sie ist auch insofern von großem Wert, als zum Beispiel die Differentialdiagnose Lungenleukämie bei diffusen Lungeninfiltraten überprüft werden kann. Im Kapitel 4.8. über verbesserte Diagnostik wird auf den Komplex "aggressive diagnostische Ansätze" näher eingegangen.

4.4. Therapie

Bei Hinshaw (21) liest man den allgemein bekannten Gedanken, das Medikament der Wahl sei dasjenige mit dem engsten Aktivitätsspektrum, das den infektiösen Organismus einschließt. Es sollte mit der niedrigsten effektiven Dosis über einen kürzest möglichen Zeitraum verabreicht werden. Bei einer Infektion ist die Kenntnis der Erreger für eine solche Therapie Voraussetzung. Bis dahin erfolgt gewöhnlich die Behandlung mit Breitbandantibiotika sofort nach Erhalt von Kulturmateri- al. Außerdem werden die Patienten zusätzlich zur symptomatischen Therapie (Sauerstoff etc.) häufig mit Medikamenten versorgt, die die Immunabwehr stimulieren sollen, während die immunsuppressiven Chemotherapeutika abgesetzt werden (3).

Das in der Universitätskinderklinik München am häufigsten angewandte Medikament ist in den vorliegenden Fällen TMP-SMX. Damit wurden sowohl Pneumonien, deren Erreger nicht bekannt waren, als auch alle 5 Pn. carinii-Pneumonien und eine durch gram-negative Keime und Klebsiella pn. verursachte Pneumonie behandelt. Der Erfolg -nur eine der Pn. carinii-Pneumonien führte zum Tode des Patienten- gibt dieser Therapie recht.

Im gleichen Sinne schreiben Hughes (27) und Rapson (45), TMP-SMX sei effektiv bei der Behandlung von Pn. carinii-Pneumonien und habe deren tödliche Auswirkung auf 20-25 % gesenkt (38). Häufig wird, auch an der Universitätskinderklinik München, TMP-SMX in Kombination mit Pentamidinisoethionat verabreicht. Es überlebten zum Beispiel bei Prat (44) 18 von 21 Kindern mit Pn. carinii-Pneumonien nach einer Therapie mit TMP-SMX und Pentamidinisoethionat. In einer Studie vergleicht Hughes (23) diese beiden Medikamente bei der Therapie von Pn. carinii-Pneumonien bei 50 Kindern. 26 Kinder (18 litten an akuter Leukämie) erhielten TMP-SMX. Daraufhin erholten sich 20 der Patienten, 3 davon erst nach Wechsel auf Pentamidinisoethionat. Von den 24 anderen Kindern, die Pentamidinisoethionat erhielten, waren 16 an einer akuten Leukämie erkrankt. Es erholten sich 18 Patienten, davon 4 nach Wechsel auf TMP-SMX. Als Nebenwirkungen berichtet Hughes (23) von abnormen Blutzuckerwerten, Entzündungen der Injektionsstellen oder beidem. Diese Nebenwirkungen traten bei ausschließlicher Gabe von Pentamidinisoethionat in 14 von 15 Fällen auf, bei Gabe von TMP-SMX in 1 von 17 Fällen. Das heißt, der Therapieerfolg ist bei beiden Medikamenten der gleiche, aber TMP-SMX verursacht weniger Nebenwirkungen. Es sollte also möglichst erst, wenn TMP-SMX keine Besserung des Gesundheitszustandes bewirkt, auf Pentamidinisoethionat umgestellt werden.

Generell läßt sich sagen, daß man sich über die Therapie der von verschiedenen Erregern verursachten Lungeninfektionen einig ist. Wichtige Voraussetzung für eine gezielte Behandlung jedoch ist eine erfolgreiche Erregerdiagnostik.

4.5. Krankheitsverlauf

Die Bronchitis könnte bei Kindern mit Leukämie als Schrittmacher für eine Pneumonie infrage kommen (s. 3.4.3.3.). Diese Vermutung liegt nahe, läßt sich aber bei nur 5 von 75 Pneumonien nicht nachweisen. Fest steht, daß bei Immundefizienten die Infektionsrate allgemein besonders hoch ist (48). Dabei spielen die oberen Luftwege und die Lunge die bedeutendste Rolle (55). Thoma (55) gibt zum Beispiel an, daß bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie die oberen Atemwege an den Organkomplifikationen zu 33 % beteiligt sind. Diese Tatsachen zusammen legen es nahe, Kinder mit Leukämie, bei denen eine Bronchitis diagnostiziert wurde, besonders aufmerksam im Hinblick auf die Entwicklung einer Pneumonie zu beobachten.

Im Verlauf einer Pneumonie bei Immundefizienten ist nicht die Virulenz der Erreger, sondern die Schwäche der Patientenabwehr entscheidend (24). Viele der Patienten haben Schwierigkeiten mit den Pharynxsekreten aufgrund ihrer schmerzhaften Mund-, Pharynx- und Oesophagusläsionen. Sie sind häufig eine Begleiterscheinung der Chemotherapie und begünstigen Mini-aspirationen oder dienen Erregern als Eintrittspforte (46, 24). Die Todesrate durch die hierbei entstandenen Pneumonien ist besonders hoch. In der Universitätskinderklinik München starben 23 von 75 Kindern mit Pneumonie. Hughes (22) berichtet, daß von 199 mit Leukämie verstorbenen Patienten bei 49 die Pneumonie als Todesursache anzusehen war.

Dabei ist es interessant, daß die Mortalität laut Siegel (50) bei dokumentierter bakterieller oder Pilz- bzw. Pn. carinii-Infektion mit 33 % beziehungsweise 23 % größer ist als bei unbekanntem Erreger (2 %). Die gleiche Tendenz kann man an der Universitätskinderklinik München feststellen. Hier sind von 15 Kindern, bei denen der Erreger der Pneumonie bekannt war, 8

verstorben, während von 60 Kindern, bei denen der Erreger der Pneumonie nicht bekannt war, 15 gestorben sind. Der Grund dafür ist sicherlich nicht in den Methoden der Erregerdiagnostik zu suchen. Vielmehr scheint es so, daß Erregerdiagnostik häufig erst oder nur dann durchgeführt wird, wenn die Prognose für den Verlauf der Pneumonie ohnehin schlecht ist.

Der Zeitpunkt des Todes durch die Pneumonie hängt offensichtlich mit der zeitlichen Entfernung vom Diagnosedatum der Leukämie zusammen (s. Abb. 4). Die deutliche Häufung der Todesfälle durch Pneumonie in den ersten 17 Monaten nach der Diagnose der Leukämie geht mit einer Häufung der Anzahl der Erkrankungen an Pneumonie überhaupt einher. 19 der 51 Erkrankungen an Pneumonie führten in diesem Zeitraum zum Tode. Ab dem 18. Monat nach der Diagnose der Leukämie endeten jedoch nur noch 4 von 77 Pneumonien tödlich. In diesem Zeitraum war keine besondere Änderung auf dem Gebiet der Therapie der Leukämie oder Pneumonie oder auf dem Gebiet der Prophylaxe festzustellen.

Wenn man weiß, wie es in Abbildung 4 sichtbar wird, daß die Anzahl der Todesfälle mit wachsendem Abstand vom Zeitpunkt der Diagnose der Leukämie abnimmt, erkennt man die besondere Bedeutung der Pneumonie gegenüber anderen Todesursachen. Der Zeitraum, in dem gehäuft Todesfälle, die nicht mit einer Pneumonie zusammenhängen, auftreten, beträgt ca. 32 Monate. Er ist etwa doppelt so groß wie der Zeitraum gehäuft auftretender Pneumonien nach der Diagnose der Leukämie (17 Monate). Zusammenfassend ergeben sich zwei Feststellungen:

- In den ersten 1 1/2 Jahren nach der Diagnose der Leukämie erkranken die Patienten besonders oft an Pneumonie,
- Das Risiko eines tödlichen Ausgangs einer solchen Lungeninfektion ist in diesem Zeitraum wesentlich größer als später.

4.6. Gehäuft auftretende Pneumonien und Bronchitiden

Die Tabellen 3 und 4 beschäftigen sich der besseren Übersicht wegen mit Krankheiten und ihrer Beschreibung. Die Patienten mit ihren kompletten Krankheitsverläufen in bezug auf die Leukämie blieben dabei im Hintergrund. Betrachtet man sie genauer, finden sich Patienten, die wegen mehrerer Lungeninfektionen behandelt wurden (siehe Tabelle 17). Es ergibt sich kein Hinweis darauf, daß die Prognose für einen an einer Lungeninfektion Erkrankten durch bereits abgelaufene Lungeninfektionen verschlechtert wird.

In diesem Zusammenhang hat Siegel (50) folgende Feststellung getroffen: bei 844 Kindern mit ALL sind 310 Pneumonien aufgetreten. 37 Patienten erkrankten zweimal, 10 Patienten dreimal und 5 Patienten viermal an einer Pneumonie. Im Vergleich dazu waren an der Universitätskinderklinik München mehrere Pneumonien im Verlauf einer Krankengeschichte relativ selten. Siegel untersuchte allerdings mehr als viermal so viele Pneumonien. Hinzu kommt, daß nur 18 der 310 Pneumonien einen tödlichen Verlauf nahmen und somit die Gelegenheit für eine zweite, dritte oder vierte Erkrankung eher gegeben war.

4.7. Prophylaktische Schädelbestrahlung und Infektionshäufigkeit

Es ist nicht sicher, ob sämtliche prophylaktischen Schädelbestrahlungen, die bei den 214 Patienten durchgeführt wurden, in den hier zugrunde liegenden Krankenakten festgehalten worden sind. Allerdings würde sich, falls mehr als 126 Patienten so behandelt wurden, wahrscheinlich nur eine relative und keine absolute Verschiebung der in Abbildung 5 dargestellten Verhältnisse ergeben. Man sieht dort, daß der An-

teil der Patienten, die eine prophylaktische Schädelbestrahlung erfuhren, in der Gruppe der Patienten, die an Pneumonie, und der Patienten, die an Bronchitis erkrankten, 71 % beziehungsweise 81 % beträgt. Bezogen auf sämtliche Patienten mit Leukämie beläuft sich derselbe Anteil auf einen wesentlich geringeren Wert, nämlich 59 %. Die Schlußfolgerung daraus kann sein, daß eine prophylaktische Schädelbestrahlung das Risiko einer Lungeninfektion bei Kindern mit Leukämie erhöht. Eine Erklärung für ein gesteigertes Infektionsrisiko vermutet Pizzo (42). Er schreibt, es sei möglich, obwohl der Mechanismus nicht bekannt ist, daß bakterizide Aktivitäten der Leukozyten in den auf eine Schädelbestrahlung folgenden drei Monaten (bei Patienten mit Leukämie) vorübergehend behindert seien. Allerdings wäre es auch möglich, daß gehäuft Patienten mit schwerer Verlaufsform ihrer Leukämie und damit grundsätzlich verminderter Abwehrkraft (erhöhter Anfälligkeit für Lungeninfektionen) einer prophylaktischen Schädelbestrahlung unterzogen wurden.

4.8. Möglichkeiten und Vorschläge für eine verbesserte Diagnostik

Ziel der Diagnostik, um die es hier geht, ist es nicht, einfach die Diagnose "Pneumonie" zu erheben, sondern diese Diagnose genauer zu differenzieren. Als Beispiel können die Zahlen dienen, die Jaffe (29) erwähnt. Es wurden bei 42 Patienten, deren Röntgenbilder alle ein Lungeninfiltrat zeigten, folgende 29 verschiedenen spezifischen Diagnosen gestellt: 17 Infektionen, 7 maligne Infiltrate, 3 medikamenteninduzierte Pneumonien oder Bestrahlungspneumonien, 1 Plasmazellgranulom und 1 "alveolar proteinosis". Die Therapieunterschiede, die aufgrund der einzelnen Erkrankungen erforderlich sind, erklären die Notwendigkeit genauer Diagnostik. Dies trifft besonders dann zu, wenn eine Routinetherapie (Breitbandantibiotika) nicht

anschlägt.

Die zentrale Frage nach der Art der Lungenerkrankung läßt sich in diesem Zusammenhang in zwei Komplexe aufteilen.

- Handelt es sich um eine Infektion? In diesem Falle müssen die verantwortlichen Bakterien, Viren, Pilze oder Protozoen erkannt werden. Diese Infektion kann auch eine Superinfektion auf der Basis einer nicht-infektiösen Lungenerkrankung sein.
- Handelt es sich um eine nicht-infektiöse Pneumonie? Hier gibt es mehrere verschiedenen Erkrankungen, die von Anfang an als Differentialdiagnose zur Lungenentzündung im Auge behalten werden sollten.

Eine Ausbreitung der neoplastischen Krankheitsursache kann in Form von Metastasen vorliegen oder bei Patienten mit Leukämie als Lungenleukämie auftreten (30, 47). Es handelt sich dann um leukämische Infiltrate, die mit Fieber einhergehen und auf den ersten Blick das Bild einer interstitiellen Pneumonie bieten (47).

Die Verletzung der Lunge als Strahlenfolge, eine sogenannte Bestrahlungspneumonitis, kann als akuter Typ 1-6 Monate nach Bestrahlung mit Fieber, Husten, fortschreitender Dyspnoe, röntgenologisch sichtbaren Lungeninfiltraten und ohne Sputumproduktion einhergehen (46, 28). Der chronische Typ, 6 oder mehr Monate nach der Bestrahlung, die Bestrahlungsfibrose, verläuft asymptomatisch (46).

Die medikamenteninduzierte Pneumonie beruht auf einer Zerstörung der Alveolarepithelien und der Endothelien der Alveolarkapillaren durch cy-

toxische Medikamente in den Wochen bis Monaten nach der Applikation. Sie geht mit Fieber, Dyspnoe und Husten ohne Sputumproduktion einher und verlangt nach Absetzung der verursachenden Medikamente (46, 47).

Eine nicht infektiöse Pneumonie kann außerdem durch die Kombination von Amphotericin B und Leukozytentransfusionen induziert werden (59). Man beobachtet Dyspnoe, Hypoxämie und interstitielle Infiltrate. Wright vermutet, die Leukozytentransfusionen würden Veränderungen der Lunge verursachen, die die akute Toxizität des Amphotericin B verstärken und damit schwere Lungenreaktionen begünstigen.

Eine weitere Form, die in dieses Feld paßt, ist die LungeneMBOLIE (47). Temperaturanstieg, Dyspnoe, Zyanose und erhöhte Puls- und Atemfrequenz sind mögliche klinische Zeichen.

Außerdem gehören zu den nicht infektiösen Ursachen der Pneumonie noch die Lungenhämorrhagie, die Atelektase und das Lungenödem.

Es gibt eine Vielzahl diagnostischer Ansätze, die mit mehr oder weniger guten Erfolgchancen zum oben erwähnten Ziel der spezifischen Diagnose führen können. Man unterscheidet nicht-invasive und invasive Diagnosemethoden. Zu den nicht-invasiven Methoden zählen die bekannten und häufig angewandten der Auskultation und Perkussion, der Herstellung von Röntgenaufnahmen, außerdem Sputum- und Urinuntersuchungen, bedingt auch Blut- und Liquoruntersuchungen und andere. Man geht aber davon aus, daß solche Maßnahmen im Vergleich zu den invasiven Techniken wenig Erfolg versprechen (29). Es gibt zum Beispiel kein für einen Erreger typisches Röntgenbild (47). Auch Rubin

hält invasive diagnostische Techniken für unbedingt nötig (46).

Bei den nachfolgend aufgezählten invasiven diagnostischen Maßnahmen beschreiben oft verschiedene Bezeichnungen denselben Vorgang.

- Die "Bronchoskopie", auch "fiberoptic bronchoscopy", wird mit unterschiedlichen Maßnahmen zur Materialgewinnung kombiniert. Rubin (46) beschreibt zum Beispiel eine Kombination mit transbronchialer Biopsie und "bronchial brushing" via Bronchoskop. Pn. carinii-Pneumonien können zu 90% erfolgreich diagnostiziert werden, ein Pneumothorax sei allerdings in 5 % der Fälle zu erwarten. Young (60) sieht ein ähnliches Risiko bei allgemein guter Verträglichkeit der Maßnahme, weist aber auf eine mögliche Verfälschung des Resultats durch die Besiedelung des Oropharynx mit Erregern hin. Hinshaw (21) hält nur die gesteigerte Blutungsneigung für eine Kontraindikation.
- Bei der "bronchoalveolären Lavage" ergeben sich selten Komplikationen (60). Sie kann trotz erhöhter Blutungsneigung durchgeführt werden, eine schwere Hypoxämie hingegen gilt als Kontraindikation. Die Erfolgsquote liegt hoch, aber niedriger als bei offener Lungenbiopsie.
- Bei 20 % der Patienten scheinen mit "transtracheal bronchial brushing" Komplikationen aufzutreten (60). Außerdem ist die gewonnene Materialmenge begrenzt. Young schlägt diese Methode als Möglichkeit nach einer Plättchentransfusion vor.
- Auch bei "endobronchial brushing" (EBB) kommt als Kontraindikation die erhöhte Blutungsneigung in Betracht, falls sie nicht durch Plättchen- und Gerinnungsfaktortransfusionen beherrschbar ist (21). Das Vorgehen ist bei Prat (44) folgendermaßen beschrieben: bei 21 Patienten mit geschwächter Immunitätslage und Pneumonie wurde die Erregerdiagnose mittels EBB durchgeführt. Von den jeweils 3 Proben pro

Patient wurde eine geführt, mit der zweiten eine Kultur für Bakterien und mit der dritten eine Kultur für Viren angelegt. Als Ergebnis fand man in 17 Fällen die Zysten von *Pn. carinii*. Außerdem entstanden 4 falsche Negativergebnisse. Bei 5 Patienten (4 davon jünger als 12 Monate) trat ein Pneumothorax auf. 18 der Patienten überlebten letztlich die Pneumonie.

- Die "transtracheale Aspiration" führt laut Rubin (46) bei bakteriellen Infektionen in 92 % der Fälle zu einer Erregediagnose, ist aber auch bei viralen Pneumonien, Mycoplasma- und *Pn. carinii*-Pneumonien anwendbar. Nicht zu empfehlen ist diese Methode bei Blutgerinnungsstörungen (21), nicht kooperativen Patienten und anatomischen Abnormitäten. Auch bei Kindern mit ihrer kleinen Trachea ergeben sich Schwierigkeiten (46). Zum Thema Erfolgsquote sei erwähnt, daß Simpson (51) von 20 diagnostizierten Nocardiainfektionen der Lunge (bei Patienten mit Transplantationen am Herzen) 8 mit Hilfe der transtrachealen Aspiration konstatierte.
- Der Ausdruck "transkutane Nadelbiopsie" soll stellvertretend auch für eine Reihe anderer, sehr ähnlicher Diagnosemethoden stehen. Es sind dies die Nadelpunktion, die (perkutane) Nadelaspiration (unter Fluoroskopkontrolle), die Nadelbiopsie, die "percutaneous trephine biopsy" und andere. Die Risiken dieser Maßnahmen werden von den Autoren unterschiedlich eingeschätzt. Bei der Nadelaspiration unter Fluoroskopkontrolle sieht Rubin (46) weniger als 3 % Komplikationen. Hinshaw (21) betrachtet bei der perkutanen Aspiration nur eine nicht behobene Blutungsneigung als Kontraindikation. Vom Pneumothorax berichtet Young (60) bei der "percutaneous trephine biopsy" in 65 % der Fälle und bei der perkutanen Nadelaspiration in 25 % der Fälle. Bei beiden sei außerdem die erreichbare Materialmenge begrenzt, wobei aber die zweite Methode verlässlich bei der Diagnose von *Pn. carinii*-Pneumonien

bei Kindern mit Leukämie sei. Simpson (51) diagnostizierte die übrigen 12 der oben erwähnten Nocardiapneumonien mit Hilfe der perkutanen Lungenaspiration, während bei Siegel (50) von 23 Nadelbiopsien nur 7 positiv verliefen.

- Die "cutting needle biopsy" soll hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Sie eignet sich eher zur Diagnose peripher gelegener solider Krankheitsfelder, als zur Diagnose diffuser Erkrankungen der Lunge (60).
- Die "trephine air drill biopsy" wird bei Jaffe (29) erwähnt. Sie führt in 20 % der Fälle zu einer erfolgreichen Diagnose.
- Die "transtracheale Bronchobiopsie" hat mit 15 % eine bemerkenswerte Komplikationsrate (46).
- In 32 von 100 Fällen führt eine "transbronchiale Biopsie" zu einer Diagnose (29). Die Pneumothoraxrate liegt bei ca. 10 % (60), jedoch führt diese Diagnosetechnik selten zum Tode. Es können allerdings nur kleine Proben gewonnen werden, und eine erhöhte Blutungsgefahr gilt als Kontraindikation (21).
- Bei Durchsicht der Literatur erkennt man, daß der "offenen Lungenbiopsie", was die Erfolgchancen angeht, von den meisten Autoren der Vorzug gegeben wird. Oft sieht man sie nicht nur als die beste der invasiven Diagnosetechniken, sondern auch als die einzig sinnvolle an. Pizzo (42) meint, man solle spätestens nach 72 Stunden (in denen eine Pneumonietherapie keinen Erfolg gezeigt hat) eine offene Lungenbiopsie durchführen. Auch Rubin (46) schlägt bei progredienter Lungeninfektion sofort eine definitive Diagnostik durch offene Lungenbiopsie vor.

Eine erfolgreiche Erregerdiagnostik ist bei der offenen Lungenbiopsie sehr wahrscheinlich, weil bei dieser diagnostischen Maßnahme eine relativ große Menge von Probemateria-

gewonnen werden kann. Von 30 offenen Lungenbiopsien, die Siegel (50) durchführte, ergaben 20 ein positives Resultat. Bei Jaffe (29) führten 81 % der offenen Lungenbiopsien zur Erregerdiagnose. Es schloß sich eine histopathologische Untersuchung der Proben an. Ebenfalls wurden Routinekulturen für Aerobier und Anaerobier angelegt und in 90 % der Fälle Kulturen für Mycobakterien, Viren und Pilze. Meistens erfolgte auch eine Gram- und HE-Färbung und eine Serologie. Young (60) nennt als Risiko die Gefahr eines verzögerten Pneumothorax und weist auf die allgemeinen Risiken der notwendigen Intubationsnarkose hin.

Es gibt, wie sich aus dem oben Dargelegten schließen läßt, eine große Anzahl von Möglichkeiten, die spezifische Diagnose einer Pneumonie zu stellen. Die Erfolgsaussichten sind verschieden und Risiken oft nicht auszuschließen. Allerdings geht die Scheu vor solchen Diagnosemethoden allzu häufig auf Kosten der Patienten - man vergleiche die Daten über die Erregerdiagnostik in Kapitel 3.2.3.3. mit den oben genannten Erfolgsquoten!

4.9. Möglichkeiten und Vorschläge für eine verbesserte Prophylaxe

Selbst vor dem Hintergrund verbesserter Diagnosemöglichkeiten und erfolgreicher Therapiekonzepte sind Überlegungen, die auf prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von Infektionen zielen, von großer Wichtigkeit. Dies trifft aufgrund ihrer gesteigerten Infektionsanfälligkeit besonders für die hier betrachtete Gruppe der Patienten mit Leukämie zu. Im Folgenden soll aus dem großen Gebiet der Prophylaxe die Betonung auf Methoden gelegt werden, die Pneumonien verhindern helfen.

Der erste große Bereich der Infektionsverhütung ist charakterisiert durch das Streben nach *V e r m i n d e r u n g* d e s *K o n t a k t e s* zwischen Patient und Umwelt. Dabei ist zu bemerken, daß auch Organismen, die für den

Gesunden nicht pathogen sind, für den Patienten mit Leukämie eine Gefahr darstellen. In diesem Zusammenhang muß eine Ansteckung von Patient zu Patient vermieden werden. Außerdem wirkt das Klinikpersonal durch gesteigerte Hygiene dem Erwerb neuer Organismen entgegen (48). Eine vollständige Isolation der Patienten, wie sie bei Kindern selten durchgeführt wird, erweist sich als effektiv (26, 36). Zu den speziellen Möglichkeiten auf diesem Gebiet zählen die sogenannten "laminar air flow rooms" (7). Durch einen Filter, der nur Teile kleiner als $0,3\mu$ Durchmesser passieren läßt, wird die Luft an einer Wand in das Krankenzimmer hineingepumpt. Gegenüber liegt eine Austrittsstelle, so daß im Zimmer selbst die Luft dem angestrebten sterilen Zustand nahekommt.

Außerdem sollte in dem Bestreben nach Sterilität ungekochte Nahrung vermieden werden (48). Besondere Sorge muß Patienten gelten, die künstlich beatmet werden. Inhalationsgeräte bedürfen, genau wie andere Behandlungsgeräte, der Sterilisation (33). Im ganzen verlangt die Isolation von Patienten großen Aufwand bei Behandlung und Pflege.

Das zweite Gebiet, auf das hier eingegangen werden soll, umfaßt die *U n t e r d r ü c k u n g* d e r *p a t i e n t e n e i g e n e n* *E r r e g e r k o l o n i e n* (36). Um vor allem die Organismen, die in der Nähe potentieller Infektionsgebiete siedeln, soweit wie möglich zu eliminieren, muß auf Patientenhygiene, einschließlich Hautdesinfektion und Kontrolle der Zahngesundheit und Mundhygiene, streng geachtet werden (48). LaForce (33) berichtet von der ständigen Überwachung der Erregerflora von 135 Patienten mit Hilfe von

Kulturen, die zweimal wöchentlich angelegt werden. Diese Kontrolle umfaßte Nase, Gingiva, Axilla und Rectum. Zweck solcher Kulturen ist, daß sich die Behandler der kolonisierenden Organismen bewußt sind. Bei Anzeichen einer Infektion ist die Entscheidung für entsprechende Gegenmaßnahmen erleichtert. Am schwierigsten ist es, die orale Dekontamination zu erreichen, da die Flora des Oropharynx selbst bei strengster Isolation nicht zu eliminieren ist (32).

Drittens müßten *i n v a s i v e T e c h n i k e n* (z. B. Katheder) soweit wie möglich *v e r m i n d e r t* werden. Schimpff (48) fordert Behandlungsmaßnahmen, die eine Läsion herbeiführen, so gut es geht zu reduzieren und butterfly-Nadeln wenigstens alle 48 Stunden zu wechseln.

Der vierte Maßnahmenkomplex zur Infektionsprophylaxe befaßt sich mit der *S t e i g e r u n g d e r A b w e h r* des Patienten (48, 33). Dazu gehört die Rücksicht auf eine Erholung der Granulazytenfunktion während der Behandlung der Leukämie; beziehungsweise die prophylaktische Granulocytentransfusion, die auch zur Therapie geeignet ist (48). Wenn möglich, sollten aktive oder passive Immunisierung die Patientenabwehr unterstützen (48). Eine Impfung gegen Masern vor Beginn der Leukämie wäre wünschenswert (49). Auch Hughes (26) beschreibt eine Immunisierung mit Zoster-Immunglobulin und Zosterimmunplasma als erfolgreich bei der Verhinderung oder Abschwächung von Infektionen.

Fünftens muß die *C h e m o p r o p h y l a x e* erwähnt werden. Über die prophylaktische Verabreichung von Antibiotika gibt es verschiedene Ansichten. Schimpff (48) nennt unter den speziellen Maßnahmen zur Infektionsverhütung die orale Gabe von nicht resorbierbaren Antibiotika, und auch LaForce (33) erwähnt die Möglichkeit, die Besiedlung mit gefährlichen

Erregern im Oropharynx durch lokale Antibiotikaprophylaxe zu blockieren. Allerdings sei dies keine Routineprophylaxe. Im Gegensatz dazu steht folgende Meinung: im Gebrauch in der Klinik verbindet Antibiotikaprophylaxe Ineffizienz (Resistenzentwicklung bei Erregern) mit nicht bewiesener Effizienz. Es ist nämlich ethisch nicht vertretbar, bei einer Vergleichspopulation die Entwicklung einer Infektion ohne Prophylaxe abzuwarten (28).

Des weiteren sei noch die Chemoprophylaxe mit TMF-SMX erwähnt. Starke (53) vertritt generell die Überzeugung, TMF-SMX eigne sich zur Prophylaxe bakterieller Infektionen bei Patienten mit akuter Leukämie. Andere Autoren beschäftigen sich speziell mit der Beziehung zwischen solcher Prophylaxe und der Pneumoniehäufigkeit. Rapson (45) beobachtete zum Beispiel seit Beginn der prophylaktischen Gabe von TMP-SMX keinen Fall von Pneumonie mehr. Die gleiche Beobachtung machte Enno (13) in einem Vergleichstest. Auch Morgan (38) berichtet, daß bei Patienten mit diagnostizierter ALL durch TMP-SMX-Prophylaxe die Häufigkeit von *Pn. carinii*-Pneumonien auf Null sank. Gleichzeitig beobachtete er eine Abnahme der Fälle von unspezifischer interstitieller Pneumonie. *Pn. carinii*-Pneumonien können auch nach Meinung von Hughes (25) durch TMP-SMX-Prophylaxe verhindert werden. Er führte einen Vergleichstest "TMP-SMX - Placebo" bei Patienten, die an ALL erkrankt waren, durch. Mundsoor wurde als einzige Nebenwirkung beobachtet. Hughes (26) dehnt die Wirksamkeit dieser Prophylaxe auf andere Pneumonien aus, und Simpson (51) sieht diese Prophylaxe als wirksam gegen *Nocardia*- und *Pn. carinii*-Pneumonien an. In einem Vergleich zwischen absorbierbarem TMF-SMX und nicht absorbierbarem Neomycin + Colistin behandelte Watson (57) Patienten mit AML. Es ergab sich, daß TMP-SMX Infektionen mit größerer Effizienz verhindert und seine Verabreichung mit weniger gastrointestinalen Problemen einhergeht.

Die hier erwähnten Möglichkeiten zeigen das breite Spektrum der Prophylaxe auf. Es ist verständlich, daß häufig das Fehlen notwendiger Einrichtungen (z. B. für die Isolation des Patienten) eine Infektionsverhinderung erschwert. Aber nicht alle Maßnahmen sind so teuer, arbeitsintensiv oder ungeeignet bei der Behandlung von Kindern, daß sie in der Praxis nicht als Routinevorsorge infrage kommen könnten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Als Grundlage für die Bearbeitung der Thematik dieser Arbeit dienten spezielle Daten der Universitätskinderklinik München von 214 an Leukämie erkrankten Kindern. Der gewählte Zeitraum umfaßte 11 Jahre (1970-1981). Es wurde der Zusammenhang zwischen bestehender Leukämie und häufig zusätzlich auftretenden Bronchitiden beleuchtet. Der Schwerpunkt aber lag bei Erörterungen über Prophylaxe, Diagnose, Therapie und Verlauf von Pneumonien bei Leukämie im Kindesalter.

57 der Kinder waren zusätzlich an Bronchitis erkrankt, die sich bei 5 von ihnen Übergangslos zur Pneumonie weiterentwickelte. Bronchitiden verdienen also in diesem Zusammenhang besondere Aufmerksamkeit, da sie als Wegbereiter der wesentlich bedeutenderen Pneumonien infrage kommen.

Die vorhandenen Daten über 75 Fälle von Pneumonie wurden unter verschiedenen Aspekten betrachtet:

- Die zeitliche Verteilung im Untersuchungszeitraum war unauffällig.
- Bei der klinischen Diagnostik zeigten sich keine Besonderheiten.
- Zur Röntgendiagnostik wurden 54 Röntgenthoraxaufnahmen erstellt. 24 Pneumonien wurde ohne Röntgenaufnahme diagnostiziert.

- Der 18 mal belegte Versuch der Erregerdiagnostik verlief in 11 Fällen positiv.
- Bei 14 von 75 Pneumonien konnte der Erreger ermittelt werden. In 7 Fällen davon führte die daraufhin angewandte Therapie zur Heilung.
- 4 Pneumonien traten als Krankenhausinfektionen auf. Insgesamt endeten 52 Pneumonien mit dem Tode des Patienten.
- Von 75 Pneumonien entwickelten sich 34 bei Patienten, die im Laufe der Behandlung ihrer Leukämie noch an anderen Lungeninfektionen erkrankt waren.
- 59 % der 214 Patienten waren einer prophylaktischen Schädelbestrahlung unterzogen worden. Dieser Anteil beträgt in bezug auf die Anzahl der Pneumonien 71 %.

Ein Vergleich der gewonnenen Erkenntnisse mit der Literatur zeigte sowohl deutliche Parallelen, wie zum Beispiel bei der Häufigkeit von Pneumonieerkrankungen bei Kindern mit Leukämie, als auch augenfällige Unterschiede. Gravierend war dabei die Feststellung, daß anderswo auf eine spezifische Erregerdiagnose scheinbar größerer Wert gelegt wird. Den Themen einer verbesserten Prophylaxe und Diagnostik wurden deshalb anschließend eigene Kapitel gewidmet. Darin werden verschiedene diagnostische Maßnahmen erörtert, die geeignet erscheinen, bei infektiösen Pneumonien den oder die Erreger zu identifizieren und bei nicht-infektiösen Pneumonien die anderweitigen Ursachen erkennen zu lassen.

Nicht-invasive Diagnosemethoden (Auskultation, Perkussion, Röntgenaufnahmen, Sputum- und Urinuntersuchungen u. a.) sind allgemein üblich. Invasive Methoden (Bronchoskopie, transkutane Nadelbiopsie, offene Lungenbiopsie u. a.) werden seltener angewandt. Sie ermöglichen aber je nach Methode in bis zu 81 % der Fälle (zum Beispiel bei der offenen Lungenbiop-

sie) eine zutreffende Diagnose.

Das Ziel infektionsprophylaktischer Maßnahmen sollte es sein, die Entwicklung von Pneumonien bei Kindern, die schon an Leukämie erkrankt sind, von vornherein zu verhindern. Im wesentlichen kommen hierzu folgende Möglichkeiten in Betracht:

- Steigerung der Abwehrfähigkeit des Patienten,
- Isolation des Patienten,
- Unterdrückung patienteneigener Erreger,
- Einschränkung invasiver Behandlungsmaßnahmen und
- Chemoprophylaxe.

Diese diagnostischen und prophylaktischen Maßnahmen sind naturgemäß gerade bei Kindern oft problematisch, beziehungsweise nur in beschränktem Maße anwendbar.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bodey, G. P., Rodriguez, V., Chang, Hui-Yen, Narboni, G.: Fever and infection in leukaemic patients. *Cancer* 41: 1610, 1978
2. Bortin, M. M., Kay, H. E. M., Gale, R. P., Rimm, A. A.: Factors associated with interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet* 1: 432, 1982
3. Brauner-Karray, R., Besson-Leaud, M., Touche, P., Cloup, M., Prat, J. J.: Résultats d'un protocole d'enquête étiologique des pneumopathies chez les enfants immunodéprimés. *Sem. Hôp., Paris*, 56: 1276, 1980
4. Chessells, J. M., Leiper, A. D.: Infection during remission induction in childhood leukaemia. *Arch. Dis. Child.* 55: 118, 1980
5. Church, J. A., Isaacs, H., Saxon, A., Keens, T. G., Richards, W.: Lymphoid interstitial pneumonitis and hypogammaglobulinemia in children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 124: 491, 1981
6. Craft, A. W., Reid, M. M., Bruce, E., Kernahan, J., Gardener, P. S.: Role of infection in the death of children with acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.* 52: 752, 1977
7. Crane, L. R., Kish, J. A., Ratanatharathorn, V., Merline, J. R., Ravul, M. F. T.: Fatal syncytial virus pneumonia in a laminar air flow room. *Jama* 246: 366, 1981
8. Cross, A. S., Roup, B.: Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am. J. Med.* 70: 681, 1981
9. Crowe, K. E., Bass, J. A., Young, V. M., Strauss, D. C.: Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts in cancer patients. *J. Clin. Microbiol.* 15: 115, 1982

10. Daschner, F., Saal, E.: Krankenhausinfektionen in einer Kinderklinik. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 129: 578, 1981
11. De Clerk, Y. A., Lipin, S., Siegel, S. E.: Comparison of infectious complications during the treatment of childhood leukaemia and solid tumors. *Am. J. Pediatr. Hematol./Oncol.* 2: 291, 1980
12. Donn, S. M., Dickerman, J. D.: Fatal recurrent varicella in a child with acute lymphocytic leukaemia. *Am. J. Pediatr. Hematol./Oncol.* 3: 183, 1981
13. Enno, A., Darrell, J., Hows, J., Catovsky, D., Goldman, J. M., Galton, D. A. G.: Co-Trimoxazole for prevention of infection in acute leukaemia. *Lancet* 2: 395, 1978
14. Feldman, S., Hughes, W. T., Kim, H. Y.: Herpes zoster in children with cancer. *Am. J. Dis. Child.* 126: 178, 1973
15. Fleisher, G., Henry, W., Mc Sorley, M., Arbeter, A., Plotkin, S.: Life-threatening complications of varicella. *Am. J. Dis. Child.* 135: 896, 1981
16. Freeman, J., Mc Gowan, J. E.: Risk factors for nosocomial infection. *J. Infect. Dis.* 138: 811, 1978
17. Goetz, O., Peller, P., Haas, R., Janka, G.: Virusinfektionen bei zytostatisch behandelten Leukämie- und Tumormpatienten. *Dtsch. med. Wschr.* 106: 421, 1981
18. Grieco, M. H. (edit.): *Infections in the abnormal host.* Yorke Medical Books, New York, 1980, p. 187-195
19. Grieco, M. H. (edit.): *Infections in the abnormal host.* Yorke Medical Books, New York, 1980, p. 561-575
20. Hall, C. B.: Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. *Am. J. Med.* 70: 670, 1981
21. Hinshaw, H. C., Murray, J. F.: *Diseases of the chest.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Fourth Edition, 1980, p. 435-461
22. Hughes, W. T.: Fatal infections in childhood leukaemia. *Am. J. Dis. Child.* 122: 283, 1971
23. Hughes, W. T., Feldman, S., Chaudhary, S. C., Ossi, M. J., Cox, F., Sanyal, S. K.: Comparison of penta-

- midine isoethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of pneumocystis carinii pneumonia. *J. Pediatr.* 92: 285, 1978
24. Hughes, W. T., Feldman, S., Cox, F.: Infectious diseases in children with cancer. *Pediatric Clinics of North America* 21: 583, 1974
 25. Hughes, W. T., Kuhn, S., Chaudhary, S., Feldman, S., Verzosa, M., Aur, R. J. A., Prat, H. C., George, S. L.: Successful chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonitis. *N. Engl. J. Med.* 297: 1419, 1977
 26. Hughes, W. T., Townsend, T. R.: Nosocomial infections in immunocompromised children. *Am. J. Med.* 70: 412, 1981
 27. Hughes, W. T.: Treatment of pneumocystis carinii pneumonitis. *N. Engl. J. Med.* 295: 726, 1976
 28. Jackson, G. G.: Considerations of antibiotic prophylaxis in nonsurgical high risk patients. *Am. J. Med.* 70: 467, 1981
 29. Jaffe, J. R., Maki, D. G.: Lung biopsy in immunocompromised patients. *Cancer* 48: 1144, 1981
 30. Kelleher, J. P. Jr., Miale, T. D., Donnelly, W. H.: Respiratory distress secondary to pulmonary leukaemia. *Am. J. Dis. Child.* 135: 716, 1981
 31. Kosmidis, H. V., Lusher, J. M., Shope, T. C., Ravindranath, Y., Dajani, A. S.: Infections in leukemic children: A prospective analysis. *J. Pediatr.* 96: 814, 1980
 32. Kurrle, E., Bhaduri, S., Krieger, D., Gaus, W., Heimpel, H., Pflieger, H., Arnold, R., Vanek, E.: Risk factors for infections of the oropharynx and the respiratory tract in patients with acute leukemia. *J. Infect. Dis.* 144: 128, 1981
 33. LaForce, F. M.: Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: An overview. *Am. J. Med.* 70: 664, 1981
 34. Lindemann, S.: Infektionen und Todesursachen bei der Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämien im Kindesalter. Dissertation, Medizinische Fakultät München, 1980

35. Lode, H., Höffken, G., Kemmerich, B.: Diagnostic and therapeutic approach to nonbacterial pneumonia in immuno-depressed patients. *Persönliche Mitteilung*.
36. Marty, M., Gisselbrecht, C., Gluckman, E., Ortenberg, M., Devergie, A., Boiron, M.: Prevention of infections in severely neutropenic patients. In: *Clin. and Experim. Gnothobiotics*, Zbl. Bakt, Suppl. 7. Hrsg.: Fliedner et al. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1979, p. 91
37. Miller, T. E., North, D. K.: Clinical infections, antibiotics and immunosuppression: A puzzling relationship. *Am. J. Med.* 71: 334, 1981
38. Morgan, E.: Decreased incidence of nonspecific interstitial pneumonitis in children with acute lymphocytic leucemia treated prophylactically with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J. Pediatr.* 99: 807, 1981
39. Newman, K. A., Schimpff, S. C., Young, L. M., Wiernik, F. H.: Lessons learned from surveillance cultures in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Am. J. Med.* 70: 423, 1981
40. Ninane, J., Chessels, J. M.: Serious infections during continuing treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.* 56: 841, 1981
41. Pizzo, P. A.: Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J. Pediatr.* 98: 341, 1981
42. Pizzo, P. A.: Infectious complications in the child with cancer. II. Management of specific infectious organisms. *J. Pediatr.* 98: 513, 1981
43. Pizzo, P. A.: The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am. J. Med.* 70: 631, 1981
44. Prat, J. J., Besson-Leaud, M., Lavaud, J., Cloup, M., Nezlof, C.: Diagnosis of pneumocystis carinii pneumonia using an endobronchial brushing technique. *Eur. J. Pediatr.* 133: 41, 1980
45. Rapson, N. T., Cornbleet, M. A., Chessels, A. J., Bennet, A. J., Hardisty, R. M.: Immunosuppression and serious infections in children with acute lymphoblastic

- leukaemia: a comparison of three chemotherapy regimes. *Br. J. Haematol.* 45: 41, 1980
46. Rubin, R. H., Greene, R.: Etiology and management of the compromised patient with fever and pulmonary infiltrates. In: *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Hrsg.: R. H. Rubin, L. S. Young. Plenum Medical Book Company, New York, London, 1981, p. 123
 47. Rubin, R. H.: The cancer patient with fever and lung infiltrates. In: *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Hrsg.: Jack S. Remington, Morton N. Swartz. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1980, p. 288
 48. Schimpff, S. W.: Infection prevention during granulocytopenia. In: *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Hrsg.: Jack S. Remington, Morton N. Swartz. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1980, p. 85
 49. Siegel, M. M., Walter, T. K., Ablin, A. R.: Measles pneumonia in childhood leukemia. *Pediatrics* 60: 38, 1977
 50. Siegel, S. E., Nesbit, M. E., Baehner, R., Sather, H., Hammond, G. D.: Pneumonia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Dis. Child.* 134: 28, 1980
 51. Simpson, G. L., Stinson, E. B., Egger, M. J., Remington, J. S.: Nocardial infections in the immunocompromised host: a detailed study in a defined population. *Rev. Infect. Dis.* 3: 492, 1981
 52. Stagno, S., Brasfield, D. M., Brown, M. B., Cassell, G. H., Pifer, L. L., Whitley, R. J., Tiller, R. E.: Infant pneumonitis with cytomegalovirus, chlamydia, pneumocystis and ureaplasma: a prospective study. *Pediatrics* 68: 322, 1981
 53. Starke, J. D., Catovsky, D., Johnson, S. A., Donnelly, P., Darrell, J., Goldman, J. M.: Co-Trimoxazole alone for prevention of bacterial infection in patients with acute leukaemia. *Lancet* 1: 5, 1982
 54. Stevens, D. A., Pier, A. C., Beaman, B. L., Morozumi, P. A., Lovett, J. S., Houang, E. T.: Laboratory evaluation of an outbreak of nocardiosis in immunocompromised hosts. *Am. J. Med.* 71: 928, 1981

55. Thoma, R., Dienst, C., Gross, R.: Immunerkrankungen der Lunge: I. Immundefekte. Deutsches Ärzteblatt 78: 2186, 1981
56. Thoma, R., Dienst, C., Gross, R.: Immunerkrankungen der Lunge: II. Hyperimmunreaktionen. Deutsches Ärzteblatt 79: 33, 1982
57. Watson, J. G., Powles, R. L., Lawson, D. N., Morgenstern, G. R., Jameson, B., Mc Elwain, T. J., Judson, I., Lumley, H.: Co-Trimoxazole versus non-absorbable antibiotics in acute leukaemia. Lancet 1: 6, 1982
58. Wells, R. J., Weetman, R. M., Ballantine, V. M., Grosfeld, J. L., Baehner, R. L.: Lungenleukämie bei Kindern mit diffuser interstitieller Pneumonie. J. Pediatr. 96: 262, 1980
59. Wright, D. G., Robichaud, K. J., Fizzo, P. A., Deisseroth, A. B.: Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leucocyte transfusions. N. Engl. J. Med. 304: 1185, 1981
60. Young, L. S.: Diagnosis and treatment of diffuse pneumonias. In: Infections in the abnormal host. Hrsg.: Grieco, M. H., Yorke Medical Books, New York, 1980, p. 601

Herrn Prof. Dr. B. H. Belohradsky
danke ich für die Überlassung des
Dissertationsthemas und die ver-
ständnisvolle Beratung und Unter-
stützung.

7. LEBENSLAUF

Am 18. 11. 1959 wurde ich, Ingrid Mackowiak, in Hamburg geboren. Meine Eltern sind Oberst a. D. Hans Mackowiak und Ursula Mackowiak, geborene Träber. Von 1966-1969 besuchte ich die St. Castor-Schule in Koblenz und von 1969-1971 das Hilda-Gymnasium in der gleichen Stadt. Wegen eines Wohnungswechsels nach Kirchheim bei München erfolgte meine weitere Schulausbildung am Gymnasium Erding im neusprachlichen Zweig. Dort bestand ich 1978 das Abitur und begann zum Wintersemester 1978/79 das Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Nach dem zweiten Fachsemester legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem fünften Semester die Zahnärztliche Vorprüfung ab. Das Staatsexamen wurde am 1. 8. 1984 abgeschlossen.

Meine Approbation als Zahnärztin datiert vom 17. 8. 1984. Seit Januar 1985 bin ich als wissenschaftliche Assistentin in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Universität München, Direktor Prof. Dr. E. Sonnadend, tätig.

Ingrid Mackowiak
Hausner Straße 43
8011 Kirchheim b. München

